

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE
Série U — N° 69 — Pharmacie Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
TOXICOLOGIQUE
DU
CHLORALOSE

THESE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Doctorat d'Université)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PAR

Ali Asghar Khan HARIRI

JURY

MM. FABRE, Président.
JANOT, Professeur.
CHARONNAT, Maître de Conférences.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29

1943

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

Nom du Candidat : **HARIRI.**

Prénoms : **Ali Asghar Khan.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

HARIRI (Ali Asghar Khan). — Contribution à l'étude toxicologique du Chloralose. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 131 p., 4 fig.

(*Th. Pharm. Doc. Univ. Paris*, 1943, *Série U*, n° 69).

HARIRI (Ali Asghar Khan). — Contribution à l'étude toxicologique du Chloralose. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 131 p., 4 fig.

(*Th. Pharm. Doc. Univ. Paris*, 1943, *Série U*, n° 69).

HARIRI (Ali Asghar Khan). — Contribution à l'étude toxicologique du Chloralose. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 131 p., 4 fig.

(*Th. Pharm. Doc. Univ. Paris*, 1943, *Série U*, n° 69).

HARIRI (Ali Asghar Khan). — Contribution à l'étude toxicologique du Chloralose. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 131 p., 4 fig.

(*Th. Pharm. Doc. Univ. Paris*, 1943, *Série U*, n° 69).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
TOXICOLOGIQUE
DU
CHLORALOSE

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U — N° 69 — Pharmacie Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
TOXICOLOGIQUE
DU
CHLORALOSE

THESE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Doctorat d'Université)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PAR

Ali Asghar Khan HARIRI

JURY

{ MM. FABRE, Président.
JANOT, Professeur.
CHARONNAT, Maître de Conférences.

P A R I S

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, ☿ I.
H. HERISSEY, *Assesseur*, ✱ ☿ I.
H. J. LIONNET, *Secrétaire*, ☿ I.

M.M.

PROFESSEURS

DAMIENS, O. ✱, ☿ I	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ☿ I	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☿ I	Chimie organique.
FABRE, ✱, ☿ I	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☿ I	Zoologie.
DELABY, ✱, ☿ I	Pharmacie chimique.
PICON, ✱, ☿ I	Physique.
MASCRÉ, ✱, ☿ I	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ✱, ☿ I	Botanique
FLEURY, ☿ I	Chimie analytique.
RÉGNIER, ☿ I	Microbiologie.
JANOT, ☿ A.	Pharmacie galénique.

Doyens honoraires : M. RADAIS, O. ✱, ☿ I. — GUÉRIN, O. ✱, ☿ I.

Professeurs honoraires :

DELÉPINE, O. ✱, ☿ I., LEBEAU, O. ✱, ☿ I., Membres de l'Institut,
PERROT, C. ✱, ☿ I., COUTIERE, O. ✱, ☿ I., BOUGAULT, O. ✱, ☿ I.
LUTZ, ☿, ✱, I et GORIS, O. ☿, ✱, I

MAITRES DE CONFERENCES

MM. BEDEL, ✱, ☿ I	Minéralogie et Législation et Déontologie pharmaceutiques.
CHARONNAT ☿ I	Hydrologie et Hygiène.
VALETTE, ☿ A	Cryptogamie et technique microbiologi- que. Pharmacodynamie.
FONTAINE	Histoire naturelle.
GUILLOT	Sciences physiques et chimiques.
PARIS	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, ☿ A. Travaux pratiques de 1 ^{re} année ..	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, ☿ A. Travaux pratique de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
N	Micrographie.
CORRIEZ, ☿ A	Physique.
DAVID, ☿ I	Microbiologie.
COURTOIS	Chimie biologique.
	Bromatologie et Pharmacie chimique

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, ☿ A.

Bibliothécaire : Mlle LAVAUD, ☿ A.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MA MERE

*Humble témoignage de ma profonde
affection.*

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
et à l'Institut d'Hygiène industrielle et de Médecine du travail
de la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Pharmacien en chef du Groupe hospitalier Necker-Enfants-Malades
Chevalier de la Légion d'honneur

*Hommage de respectueuse grati-
tude et de profond dévouement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANOT

Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de Paris

*En témoignage de respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR CHARONNAT

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien en chef des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux.

A MONSIEUR CHERAMY

Assistant à la Chaire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien en chef de l'Hôpital Saint-Louis

Hommage de respectueux attachement.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

AVANT-PROPOS

AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit permis de remercier d'abord et particulièrement Monsieur le Professeur FABRE pour la grande bienveillance qu'il nous a témoignée en nous accueillant dans son laboratoire. Nous lui en exprimons nos sentiments de gratitude les plus vifs et notre reconnaissance la plus profonde.

Nous tenons à dire également combien nous avons été touché de l'aide si cordiale que nous a réservée Monsieur CHERAMY: c'est grâce à ses conseils que nous avons pu mener à bien notre travail. Nous remercions aussi tous les élèves du laboratoire, en particulier Monsieur Georges PETIT, Docteur ès-sciences, qui nous ont assisté de leur affectueuse camaraderie.

Enfin et d'une façon plus générale, nous nous devons de dire combien nous avons été sensible à l'hospitalité chaleureuse que nous avons pu apprécier partout en France. Cet accueil n'a pas été pour nous le moindre des encouragements au seuil de nos études scientifiques, tâche d'autant plus ardue que, préparé aux études littéraires, nous ne nous destinions pas spécialement aux travaux médicaux et pharmaceutiques.

C'est certainement grâce à l'atmosphère sympathique que nous avons rencontrée partout, que nous avons pu surmonter ces difficultés.

Nous présentons nos remerciements à tous nos Maîtres

de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Reims, où nous avons commencé nos études, ainsi qu'à nos Professeurs de la Faculté de Pharmacie de Nancy. Ce sont eux qui les premiers nous ont guidé dans nos études et nous ont fait apprécier la valeur de l'enseignement scientifique français.

Nous sommes fier d'avoir fait nos études dans cet immortel pays de culture et de civilisation qu'est la France et nous lui gardons toute notre gratitude. C'est ici que nous avons pu profiter des enseignements des plus grands Maîtres de la Science Moderne, ce qui nous a valu d'obtenir le grade de Professeur à l'Université de Téhéran.

Nous considérons comme un honneur d'avoir suivi l'enseignement de maîtres tels que Monsieur le Professeur BALTHAZARD et Monsieur le Professeur TIFFENEAU, de la Faculté de Médecine de Paris, ainsi de Monsieur le Professeur LEBEAU et Monsieur le Professeur DAMIENS, de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Mais, c'est plus particulièrement à Monsieur le Professeur René FABRE que nous devons notre formation scientifique. Nous nous félicitons d'avoir été admis à profiter de ses conseils tant dans son laboratoire de recherches que dans son service à l'Hôpital Necker-Enfants malades où nous avons rempli les fonctions d'interne. Nous ne saurions trop lui renouveler, une fois encore, l'expression de notre dévouée gratitude.

Nous désirons remercier chaleureusement Monsieur le Docteur PARROT, Chef du laboratoire à l'Hôpital Boucicaut, qui nous a apporté le concours de sa grande expérience de physiologiste et nous a procuré malgré les difficultés présentes, une grande partie des animaux indispensables à nos expériences.

Nous nous devons aussi d'exprimer nos sentiments de reconnaissance à Monsieur le Professeur JANOT, Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de Paris et à Monsieur CHARONNAT, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris, Pharmacien en chef des Hôpitaux de Paris, de la bienveillance qu'ils ont témoignée à notre égard en acceptant de juger notre travail.

INTRODUCTION

L'étude toxicologique du chloralose présente un grand intérêt à l'heure actuelle étant donné qu'à la suite de la réglementation de la vente des barbituriques l'usage de cet hypnotique s'est considérablement développé.

Depuis quelques années il a été signalé de nombreux cas d'intoxication provenant généralement de tentatives de suicide.

Ces accidents, confondus avec des intoxications provenant des barbituriques, pouvait avoir des conséquences très graves. L'administration de strychnine, antidote des barbituriques, ne sert qu'à augmenter l'agitation du malade, en cas d'ingestion de chloralose, et il n'en résulte qu'une intoxication double.

Il était donc nécessaire de différencier ces deux intoxications, tant par l'examen clinique que par l'analyse chimique des urines.

M. P. CHÉRAMY a le premier mis au point une technique pour la recherche du chloralose dans l'urine dans le but de différencier, par le laboratoire, le coma barbiturique et le coma chloralosique.

Le problème de la toxicité du chloralose est complexe. D'après certains auteurs les effets toxiques sont conditionnés par la présence du parachloralose, d'après d'autres cette toxicité est liée au chloralose lui-même.

Nous nous sommes appliqué tout d'abord à mettre au point une technique pour la recherche et la détermination quantitative du chloralose dans les milieux biologiques (urine, sang, viscères). En possession de cette technique nous avons étudié la destinée du chloralose dans l'organisme et nous avons précisé sa répartition au niveau des viscères et en particulier de l'encéphale et des organes de défense et d'élimination.

Dans toutes nos expériences nous avons utilisé le chloralose chimiquement pur exempt de parachloralose et autres impuretés (1).

Les phénomènes toxiques que nous avons observés étaient donc dûs au chloralose lui-même.

Le plan que nous avons suivi dans cet ouvrage, est le suivant :

PREMIÈRE PARTIE : Généralités

Chapitre I. — Préparation et propriétés du chloralose.

Chapitre II. — Actions physiologiques du chloralose.

DEUXIÈME PARTIE : Caractères analytiques

Chapitre I. — Méthodes de caractérisation.

Chapitre II. — Essais personnels.

Chapitre III. — Détermination quantitative.

TROISIÈME PARTIE : Recherche toxicologique

Chapitre I. — Recherche et dosage du chloralose dans l'urine.

(1) Chloralose Kuhlmann.

Chapitre II. — Recherche et dosage du chloralose dans le sang et dans les viscères.

QUATRIÈME PARTIE : Expérimentation sur l'animal

Chapitre I. — Distribution du chloralose au niveau des organes.

Chapitre II. — Le chloralose dans les organes au cours de la putréfaction.

Chapitre III. — Perméabilité placentaire.

Chapitre IV. — Elimination du chloralose.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS

HISTORIQUE

C'était en 1889 que HEFTER découvrit le chloralose et étudia quelques-unes de ses propriétés mais le jugeant extrêmement toxique, ne tarda pas de s'en désintéresser.

Quatre ans plus tard, en 1893, son étude chimique et physiologique a été reprise par HANRIOT et Ch. RICHET. Ces auteurs ont démontré ses effets hypnotiques et anesthésiants et l'ont introduit dans les laboratoires de physiologie.

Dès cette époque, son efficacité thérapeutique fut reconnue par de nombreuses observations publiées par L. LANDOUZY, P. MARIE, R. MOUTARD-MARTIN, Ch. SEGARD, Ch. FÉRÉ, CHOUPE, GOLDENBERG, HOUDAILLE, U. MOSSO, E. MARAGLIANO, A. MARZO et C. TOMBROSSO, L. D'AMORE, E. MORSELLI, F.-G. MORILL.

Bientôt, E. MARAGLIANO, E. CHAMBARD, E. MARAUDON DE MONTYEL publièrent des cas d'intoxication, particulièrement chez les hystériques, à la suite d'absorption de doses trop fortes : tremblement, état convulsif, survenant pendant le sommeil.

Ces accidents furent confirmés par H. RENDU, Ch. TALAMON, MOREL-LAVALLÉE, M. MERIGOT DE TREIGNY, et finalement à cause de la grande sensibilité de l'homme vis-à-vis du chloralose, son emploi thérapeutique fut abandonné.

En 1918 Ch. RICHET l'employa avec succès comme anesthésique chez des grands blessés en état de choc.

A partir de 1924 J. CHEVALIER et A. CHERBULLIEZ reprirent l'étude du chloralose et affirmèrent que les accidents observés sont dûs à la présence de parachloralose, corps extrêmement toxique.

En 1925-26 A. MARIE, W. VAN LAER confirmèrent les expériences de ces derniers auteurs.

C'est surtout à la suite de la réglementation des barbituriques que l'emploi de chloralose s'est de nouveau répandu.

Depuis 1939 de nombreuses observations relatives à des intoxications volontaires mortelles sont publiées par : E. MAY, P. MOZZICONACCI et Mlle M. MORIZET, LASSERRE et BLANC, AUGUSTE et PARIS, DUVOIR, sans compter les très nombreux cas observés dans les hôpitaux, depuis quelques années.

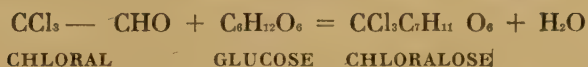
En 1942, dans un rapport au Secrétariat d'Etat à la Santé, étant donné les accidents toxiques observés, Monsieur le Professeur René FABRE a proposé l'inscription au tableau C. du chloralose.

CHAPITRE PREMIER

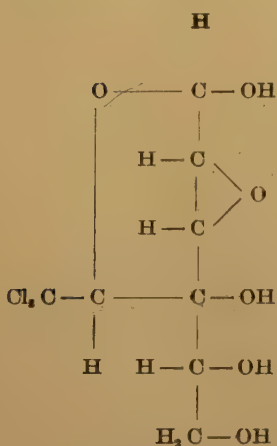
PRÉPARATION ET PROPRIETES DU CHLORALOSE

CONSTITUTION CHIMIQUE

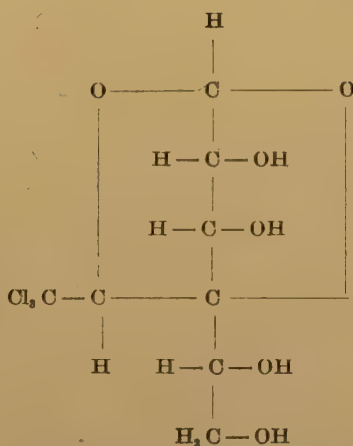
Le chloralose, ou glucochloral, ou anhydroglucochloral, a comme formule moléculaire $C_8H_{11}Cl_3O_6$. Il résulte d'une combinaison entre le chloral et le glucose. Comme toute aldehyde, le chloral se fixe sur les alcools, les amides, les sucres, d'où la réaction suivante avec le glucose :



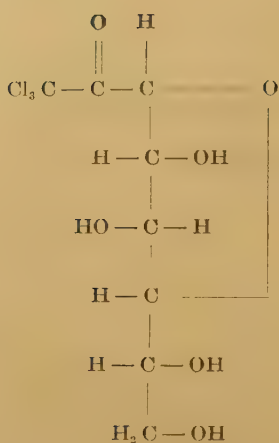
La formule développée du chloralose n'est pas encore parfaitement connue. Voici celles qui ont été proposées :



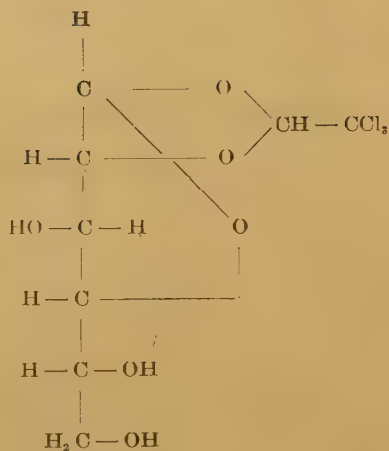
I (HANRIOT)



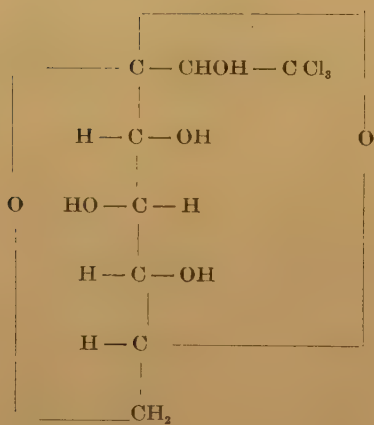
II (PETIT et POLONOWSKI)



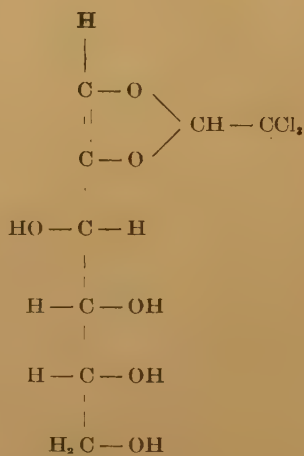
III (PICTET et REICHEL)



IV (SHOWN)



V (PICTET)



VI (COLES, GOODHUE et HIXON)

Les formules de constitution des chloraloses généralement admises, sont celles de HANRIOT, de PETIT et POLONOWSKI ou de PICTET dans lesquelles la liaison du chloral et du glucose se fait de carbone à carbone en laissant les quatre oxydriles libres et ne se différenciant que par l'emplacement de la fonction oxydique. Ces représentations structurales ne permettraient pas d'expliquer toutes les propriétés de ce composé dont les formules devraient être du type acétal (COLES, GOODHUE AND HIXON) et (LEBEAU et COURTOIS).

La formule (VI) semble plus juste. Cependant, la stabilité de la molécule du chloralose ne correspond pas tout à fait à la formule du type acétal qui devrait être facilement hydrolysable.

PRÉPARATION, PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Le chloralose se prépare, d'après RICHET et HANRIOT, par condensation, avec élimination d'eau, du chloral anhydre avec le glucose sec. On chauffe le mélange à parties égales dans un matras à 100° pendant 1 heure. Après refroidissement, on obtient une masse épaisse qu'on reprend d'abord par un peu d'eau, puis par l'éther bouillant. Les parties solubles dans l'éther sont distillées à 5 ou 6 reprises avec de l'eau jusqu'à ce que tout le chloral soit ainsi entraîné. Il reste une matière blanche dont on sépare par cristallisation fractionnée deux composés différents : 1° le corps α ou α chloralose, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude, l'alcool et l'éther, dont le point de fusion est de 187° et qui est doué de propriétés hypnotiques; 2° le corps β ou parachloralose difficilement soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans les différents solvants, dont le point de fusion est de 227°.

D'après CHEVALIER et CHERBULLIEZ, le parachloralose manifeste des propriétés toxiques. Le chloralose cristallise en fines aiguilles; dans les échantillons commerciaux le point de fusion varie entre 184° et 187° ; il est volatilisable sans décomposition. Il est sans odeur, sa saveur est amère, particulièrement désagréable.

Le chloralose est beaucoup plus soluble à chaud qu'à froid. Ainsi, d'après GAUTRELET, la quantité de chloralose dissoute dans 100 cm^3 d'eau est égale à 0 g. 44 à 15° et 0 g. 87 à 35° . Cent parties d'alcool en dissolvent 0.559 parties. Cent parties de chloroforme en dissolvent 0.673 partie.

Le chloralose est optiquement actif (dextrogyre) d'après PETIT et POLONOWSKY le pouvoir rotatoire du chloralose, en solution, à la concentration de 5 p. 100 et à la température de 20 à 22° est:

dans l'alcool à 98 p. cent = $+ 19^{\circ},4$,

dans la potasse étendue à 4 p. cent = $+ 15^{\circ}$.

Comme nous venons de le dire, le chloralose résulte de la condensation du chloral et du glucose. Il est important de noter que la solution aqueuse du chloralose ne possède plus les propriétés réductrices de chacun de ses composants: elle est presque sans action sur la liqueur de Fehling (1) et l'azotate d'argent ammoniacal. Après hydrolyse du chloralose les propriétés réductrices réapparaissent. (Le chloral libéré après hydrolyse peut être identifié par la réaction à la pyridine que nous étudierons en détail dans la deuxième partie.)

(1) Nous avons obtenu avec la liqueur de Fehling une réaction faible, apparaissant très lentement et après refroidissement, sans dépôt net d'oxyde de cuivre.

Signalons une réaction colorée que GENOT considère comme étant spécifique pour le chloralose. D'après cet auteur, en ajoutant à une solution alcoolique de chloralose 0 g. 03 environ de benzonaphol et 0 g. 50 de potasse caustique, on obtient une coloration brun-jaunâtre se développant peu à peu (2).

D'autres produits de condensation du chloral avec divers sucres (levulose, galactose, arabinose) ont été également préparés, mais leur action est nettement plus faible.

(2) Cette réaction rappelle en quelque sorte la réaction de Lusgarten qui ne donne pas avec le chloralose de coloration caractéristique mais seulement une teinte brunâtre résultant de l'action de la potasse sur le reste de glucose et sur le naphthol.

CHAPITRE II

ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DU CHLORALOSE

CHLORALOSE ET SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Suivant les doses administrées le chloralose agit soit comme hypnotique, soit comme anesthésique. Nous croyons utile de rappeler ici que, d'après PICK, il y a lieu de diviser les narcotiques en deux catégories, ceux qui agissent en premier lieu sur le cerveau (anesthésiques généraux, protoxyde d'azote, morphine, alcool, paraldehyde, hydrate de chloral) et ceux dont l'effet se porte tout d'abord sur le pédoncule cérébral (uréides des groupes de la malonylurée et de la phényléthylhydantoïne, chlorebutal, valériane). Le chloralose appartient au premier type, c'est-à-dire qu'il agit en tant qu'hypnotique cortical (1).

Le chloralose exerce ainsi une action sédative au niveau du cerveau, mais, et en cela il diffère d'autres anesthésiques; il maintient et même exagère la réflectivité médullaire. En effet, alors que les autres anesthésiques suppriment temporairement non seulement les fonctions cérébrales, mais encore les réflexes médullaires, on constate que

(1) Comme les autres hypnotiques corticaux, le chloralose, aux doses fortes, anesthésiques, agit également sur le centre hypnique du cerveau moyen.

sous l'influence du chloralose « le cerveau est engourdi mais que la moelle est éveillée, non seulement éveillée, mais encore surexcitée ». (Ch. RICHET.)

Le chloralose diffère essentiellement du chloral qui supprime la tonicité médullaire. Ainsi, dans les expériences de CARDOT et LAUGIER on voit, au cours de l'anesthésie par le chloral ou le chloroforme, le seuil du réflexe linguo-maxillaire s'éteindre graduellement et disparaître, tandis qu'il est à peine modifié dans l'anesthésie par le chloralose. Electriquement, le chloralose ne modifie pas l'excitabilité du nerf et morphologiquement n'altère aucunement les fibres (LAPICQUE, LEGENDRE, CHAUCHARD). D'après les recherches d'ATHANASIU sur le courant d'action du nerf le chloralose augmente même l'excitabilité. On sait, par contre, que le chloral supprime l'excitabilité du nerf. Il est donc très important de noter que le chloralose en tant qu'anesthésique est doué des propriétés tout à fait autres que celles du chloral.

L'abolition de l'activité cérébrale et la conservation de la tonicité médullaire présentent un très grand avantage en expérimentation physiologique et, pour cette raison, l'emploi du chloralose est universellement répandu dans les laboratoires de physiologie.

Le chloralose commence à manifester son action à des doses faibles, 0 g. 10 per os et par kg. chez le chien; 0 g. 005 chez le chat, 0 g. 001 chez les oiseaux; à des doses tellement faibles le chloral se montre encore inefficace. En effet, d'après BACHRACH et JULLIEN, le chloralose a un pouvoir hypnotique douze fois plus fort que le chloral.

D'après Ch. RICHET, le chloralose administré par voie endoveineuse, chez le chien, commence à agir à la dose de

0 g. 02 par kg. La dose hypnotique est de 0 g. 05, la dose mortelle de 0 g. 12. Dans les laboratoires de physiologie on utilise généralement la dose de 0 g. 10 par kg.

J.-L. PARROT a étudié récemment la dose anesthésique du chloralose chez le chien. D'après cet auteur, la dose anesthésique minima du chloralose est proportionnelle à la puissance $2/3$ du poids de l'animal. La première étant exprimée en grammes (Q) et l'autre en kilog. (P), le calcul donne pour le coefficient de proportionnalité la valeur moyenne de 0,282 et les valeurs extrêmes de 0,251 et 0,312. Ainsi $Q=0,28 \times P^{2/3}$. D'après PARROT, la dose anesthésique par kg. chez le chien varie suivant le poids de l'animal. Elle est de 20 cg. pour un chien de 3 kg., de 15 cg. pour un chien de 6 kg., de 10 cg. pour un chien de 22 kg. et de 8 cg. pour un chien de 40 kg.

Notons que, d'après TIFFENEAU, J. LÉVY et BROWN, l'effet hypnotique du chloralose est retardé aussi bien au cours de l'acidose que de l'alcalose.

Il est important de souligner que le chloralose donne un engourdissement psychique accompagné d'une stimulation médullaire. En effet, l'animal devient complètement insensible à la douleur, mais les réflexes sont vifs, on note une hyperesthésie, le moindre attouchement de la table fait sursauter l'animal. Il existe ainsi une dissociation entre la sensibilité douloureuse qui est supprimée et la sensibilité aux excitations mécaniques qui est bien conservée. Toutefois, les mouvements provoqués par les excitations extérieures sont des actes réflexes uniquement médullaires. Il semble que la stimulation médullaire est conditionnée par l'effet inhibiteur du chloralose au niveau des centres supérieurs qui freinent l'activité médullaire.

D'après HANRIOT et Ch. RICHET le chloralose agit

surtout sur la substance grise des circonvolutions cérébrales.

ACTION SUR LE CŒUR ET LA TENSION

Le chloralose n'a pas d'effet nocif sur le cœur et n'abaisse pas la tension artérielle (GAUTRELET). En ceci le chloralose diffère également du chloral qui fait baisser notablement la tension artérielle.

ACTION SUR LA RESPIRATION

Au cours de l'intoxication chloralosique, les mouvements respiratoires sont modifiés de manière variable suivant les doses et les animaux, mais on note un phénomène constant : le ralentissement respiratoire. Avec une faible dose — 0 g. 06 par kg. — on constate chez le chien des mouvements respiratoires convulsifs irréguliers, saccadés.

ELIMINATION

TIFFENEAU et son élève FRÉDOUX, ont étudié la destinée du chloralose dans l'organisme. D'après leurs expériences, effectuées sur le chien, le chloralose s'élimine dans l'urine en partie à l'état non transformé et en partie sous forme d'un nouveau conjugué glycuronique chloré qui est un acide chloralose-glycuronique.

Le chloralose ne se dédouble donc pas dans l'organisme en chloral et en glucose ; ses effets physiologiques lui appartiennent ainsi en propre et ne sont pas dûs au chloral qu'il contient.

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

Le chloralose est utilisé comme hypnotique à la dose de 0 g. 20 — 0 g. 40 par jour, par voie buccale. Il n'y a ni

accoutumance, ni accumulation. Notons que, d'après nos observations personnelles, le sommeil est agité, mais que le réveil est bon, le patient n'éprouve ni malaise, ni lassitude, il ne garde aucun souvenir de son agitation. Ch. RICHET a préconisé le chloralose administré par voie intraveineuse, comme anesthésique général chez les blessés en état de choc. En effet, d'après Ch. RICHET, le chloralose « non seulement n'a pas d'action toxique sur le cœur, mais encore n'abaisse pas la pression artérielle et augmente la tonicité du cœur, alors que tous les anesthésiques connus affaiblissent le système cardiaque et diminuent énormément la tension artérielle ».

En tant qu'hypnotique, le chloralose semble être un produit très maniable, toutefois, on a décrit des accidents nerveux même avec des doses thérapeutiques. Depuis la réglementation de la vente des barbituriques, les cas d'intoxications volontaires par le chloralose sont devenus beaucoup plus fréquents. Les caractères du coma chloralosique ont été bien précisés au cours de ces dernières années.

A la suite des travaux de Ch. RICHET et HANRIOT, qui remontent à 1893, LANDOUZY et R. MOUTARD-MARTIN avaient étudié la posologie du chloralose; ils avaient conclu de leurs essais, qu'il convenait de ne pas dépasser la dose de 0 g. 50 pour l'adulte, et, ils estiment qu'à la dose de un gramme, on pouvait déjà redouter des accidents.

Certains auteurs, en associant le chloralose à des calmants appropriés (cinnamate de magnésium, bromure de strontium, scopolamine, etc.), pensent que l'excitation médullaire peut être totalement supprimée.

D'après P. HARVIER et M. PERRAULT, l'intoxication par le chloralose produit la migration du plasma vers les tissus, ces auteurs préconisent l'emploi de la théobromine comme antidote de ce toxique.

DEUXIÈME PARTIE

CARACTERES ANALYTIQUES

CARACTÈRES ANALYTIQUES DU CHLORALOSE

La recherche directe du chloralose présente de grandes difficultés; ce corps étant susceptible de subir des modifications dans l'organisme. Sans négliger les méthodes permettant d'isoler le toxique en nature, dans certains cas favorables, nous nous sommes attaché à trouver des techniques permettant d'en évaluer la répartition dans les divers tissus et produits biologiques. Pour cela nous avons eu recours, après une étude systématique, à la méthode indiquée par P. CHERAMY pour la recherche du chloralose dans l'urine — méthode qui utilise la réaction de ROSS ou FUJIWARA, non caractéristique du chloralose, mais qui prend une certaine spécificité d'après les conditions d'exécution.

Dans cette partie, nous étudierons les caractères analytiques du chloralose en solution aqueuse, les conditions d'hydrolyse et la détermination quantitative.

CHAPITRE PREMIER

METHODES DE CARACTERISATION

En 1925 J.-H. Ross a décrit une réaction colorée, déjà signalée par FUJIWARA, que donnent avec la pyridine et la lessive de soude, les dérivés du type RX_3 où X est un halogène (Cl. Br. I). Cette réaction est donnée non seulement par le chloral et le chloroforme mais par les substances susceptibles de donner naissance à de tels produits.

La technique indiquée par J.-H. Ross est la suivante: dans un tube à essai superposer à 3 ou 5 cm³ de solution concentrée de soude (de 17 à 25 p. 100) une couche de 2 mm. de pyridine. Ajouter une petite quantité de substance ou une goutte de solution et porter à l'ébullition en agitant pour éviter les projections. Après quelques secondes d'ébullition et une vigoureuse agitation laisser la pyridine se rassembler, par le repos, à la partie supérieure. En présence de substances telles que le chloroforme la pyridine présente une coloration qui peut aller du rose au rouge foncé. La coloration disparaît par dilution à l'alcool, elle est détruite par les acides et ne se reforme pas par alcalinisation. Sa sensibilité est, d'après J.-H. Ross, de 0 mg. 005 de chloroforme ou 0 mg. 014 de chloral dans la prise d'essai.

P. CHÉRAMY a appliqué la réaction de ROSS-FUJIWARA

au chloralose en procédant à une hydrolyse sulfurique du produit, ce qui donne naissance à un dérivé trihalogéné, vraisemblablement le chloral. La coloration avec la pyridine et la soude est ensuite obtenue dans des conditions déterminées qui augmentent la sensibilité. Pour cela 5 cm³ de solution acide, provenant de l'hydrolyse, sont additionnés de 2 cm³ de pyridine et de 5 cm³ de lessive de soude pure à 30 p. 100. Le mélange est agité et porté une à deux minutes seulement au bain-marie bouillant. La coloration qui se développe se rassemble dans la pyridine qui surnage; elle est observée après repos. P. CHÉRAMY a constaté en effet que, dans ces conditions, et en particulier en réduisant le chauffage à une minute au bain-marie, la teinte obtenue était plus intense et plus stable que par chauffage direct.

Nous avons, pour notre part, précisé les conditions à réaliser pour obtenir une hydrolyse maximum du chloralose, ce que n'avait pas fait P. CHÉRAMY qui n'avait envisagé qu'une recherche qualitative rapide. Nous indiquerons dans le deuxième chapitre le détail de nos recherches.

Utilisant des variantes de cette méthode d'autres auteurs ont procédé à la recherche du chloralose par la réaction de FUJIWARA-ROSS.

M. MASCRÉ, Mlle MAILLARD et J. LOISEAU, en utilisant la technique de CHÉRAMY, ont constaté que par l'emploi des réactifs oxydants, l'hydrolyse du chloralose est beaucoup plus rapide.

Les auteurs ont eu recours au permanganate de potassium en opérant de la façon suivante : 2 cm³ de solution de chloralose sont additionnés de II gouttes de solution saturée de permanganate de potassium et portés pendant

1 minute au bain-marie bouillant. On refroidit et on ajoute 4 cm³ de soude et 1 cm³ de pyridine; on agite et immédiatement apparaît dans la liqueur aqueuse une coloration verte. On porte à nouveau, pendant 3 minutes, au bain-marie bouillant; la pyridine apparaît colorée en rose ou en rouge, tandis que la couche aqueuse est décolorée ou légèrement brunâtre. Un excès de permanganate colorant la pyridine, peut être une cause d'erreur; il est facile de le supprimer par quelques gouttes d'eau oxygénée.

L'eau de chlore, l'eau de brome, l'eau iodée ne peuvent être employées : avec ces réactifs, on constate, en l'absence de toute autre substance, la coloration de la pyridine.

Ces auteurs ont, d'autre part, observé une réaction particulière, avec le réactif de DENIGÈS, du chloralose extrait de l'urine selon la technique qu'ils ont indiquée.

M. F. SERVANTON réalise l'hydrolyse du chloralose par l'acide chlorhydrique et en caractérise les constituants :

Verser dans un tube à essai :

5 cm³ de solution du chloralose à 1 p. 1.000,

2,5 cm³ d'acide chlorhydrique pur.

Adapter au tube un bouchon traversé par un tube de verre de 0 mm. 8 diamètre et de 0 m. 50 de longueur, ce tube faisant office de réfrigérant. Porter au bain-marie bouillant pendant une heure. Refroidir sous un courant d'eau.

a) Prélever 1 cm³ de ce liquide et faire la réaction de FUJIWARA-ROSS en ajoutant 2 cm³ de lessive de soude pure et 0 cm³ 5 de pyridine pure. La couche de pyridine se colore en rose foncé : on a ainsi caractérisé le chloral.

b) Le liquide restant est neutralisé par de la lessive de soude pure, qu'on ajoute goutte à goutte, jusqu'à virage

d'un petit fragment de papier de tournesol. (Au cours de cette opération on perçoit nettement l'odeur de chloroforme.)

Acidifier par quelques gouttes d'acide acétique pur. Ajouter un volume égal de réactif à la phenylhydrazine fraîchement préparée. Porter au bain-marie bouillant pendant 15 minutes. Laisser refroidir spontanément. On obtient un précipité cristallin jaune, qu'on identifie aisément au microscope, comme étant de la glucosazone.

DESTRUCTION SULFO-PERHYDRIQUE

L. TRUFFERT (1) procède à l'attaque du chloralose par oxydation au moyen de mélange sulfo-perhydrique à chaud (acide sulfurique à 66,6 p. 100 et perhydrol, V.E.).

Lors de l'étude de la destruction sulfoperhydrique, l'auteur a constaté la grande activité de ce mélange sur les matières sucrées et il est amené à se débarrasser du glucose en prolongeant le temps de chauffage jusqu'à 15 minutes au bain-marie bouillant. Ce n'est que dans ces conditions que la coloration jaune, gênant la réaction de Ross, disparaît. Mais le tube, étant maintenu trop longtemps au bain-marie, il s'échappe une partie de la substance chlorée (acide trichloracétique), vraisemblablement entraînée par la vapeur d'eau. Pour obvier à cet inconvénient, il faut chauffer très fortement le fond du tube à

(1) Nos travaux de laboratoire et la plus grande partie de la rédaction de notre thèse étaient terminés quand a paru le travail de L. TRUFFERT.

essai, sur un bec de Bunsen jusqu'à l'apparition de fumées blanches d'acide sulfurique. Pendant ce temps on maintient froide la partie supérieure du tube pour éviter toute perte de produit. Le résidu est repris par 2 cm³ d'eau, additionné de 2 cm³ de pyridine et de 2 cm³ de lessive de soude puis chauffé une minute au bain-marie.

En opérant de cette manière, on peut déceler quelques γ (millièmes de milligramme) de chloralose et doser approximativement des quantités comprises entre 10 et 100 γ .

CHAPITRE II

ESSAIS PERSONNELS

Le but de notre travail était la détection et le dosage du chloralose dans l'urine, le sang, ainsi qu'au niveau de divers organes : foie, rein, cerveau, etc...

Le chloralose en tant que substance chimique ne présentant, à notre connaissance, aucune réaction sensible caractéristique, nous avons jugé préférable de procéder à une hydrolyse préalable, afin de dédoubler le chloralose en ses deux composants : le chloral et la glucose, dont la présence peut être démontrée par des méthodes chimiques connues.

Pour caractériser les produits d'hydrolyse après avoir étudié diverses techniques, nous nous sommes arrêté à la réaction de FUJIWARA-ROSS telle qu'elle a été utilisée par P. CHÉRAMY pour la recherche de chloralose dans l'urine. L'auteur procède à une hydrolyse acide en maintenant en ébullition pendant 5 à 10 minutes dans un appareil muni d'un réfrigérant à reflux, un mélange de 20 cm³ d'urine, d'un cm³ d'acide sulfurique pur et de 0 g. 50 de noir décolorant (NORIT POULENC). Le liquide refroidi et filtré est placé dans un tube à essai avec 2-3 cm³ de pyridine incolore et son volume de lessive de soude. Le mélange bien agité est porté pendant une à deux minutes au bain-marie bouillant. En présence du chloralose la pyridine qui surnage prend une teinte rose ou rouge

cerise, suivant la concentration de l'urine non hydrolysée en chloralose.

Nous avons donc procédé à une étude approfondie de cette méthode sur des solutions aqueuses de chloralose dans le but de préciser les conditions qui permettraient ultérieurement son application au dosage du chloralose dans les divers milieux biologiques. Le problème de l'hydrolyse du chloralose a attiré particulièrement notre attention, étant donné les difficultés d'une telle opération.

I. — CONDITIONS D'HYDROLYSE DU CHLORALOSE

Pour mettre au point notre technique, nous avons pratiqué le dosage du chloralose dans une solution aqueuse de titre connu. Dès le début de nos recherches il nous est apparu que le dédoublement complet du chloralose en chloral et en glucose est difficilement atteint. Nous avons pratiqué l'hydrolyse en milieu alcalin et en milieu acide.

a) *Hydrolyse en milieu alcalin*: Une solution de chloralose à 1 p. 100 a été traitée en milieu alcalin en ajoutant à cette solution 2 à 10 p. 100 de lessive de soude et en maintenant le mélange en ébullition dans un appareil à réfrigérant à reflux pendant 30 minutes; après refroidissement, la réaction de ROSS était négative. L'action d'un alcali à chaud sur le chloralose ne fournit donc pas de produit donnant cette réaction (1).

b) *Hydrolyse en milieu acide*: Nous avons essayé successivement l'hydrolyse en présence d'acide chlorhydrique,

(1) L. TRUFFERT a également constaté ce fait.

d'acide phosphorique, d'acide nitrique, d'anhydride acétique, d'acide sulfurique. C'est avec ce dernier que nous avons obtenu le meilleur rendement. Il nous fallait d'abord étudier les moyens d'obtention une hydrolyse totale. Dans ce but, nous avons essayé d'entraîner à la vapeur d'eau, le produit chloré, formé au cours de l'hydrolyse.

L'appareil utilisé (fig. 1) comprend :

un ballon en pyrex, contenant de l'eau distillée qui est relié au moyen d'une tubulure, à un deuxième ballon en pyrex dans lequel nous placions une solution de chloralose, additionnée de 5 à 10 0/0 d'acide sulfurique (chacun de ces deux ballons est plongé dans un bain de sable), un réfrigérant descendant faisant suite au deuxième ballon.

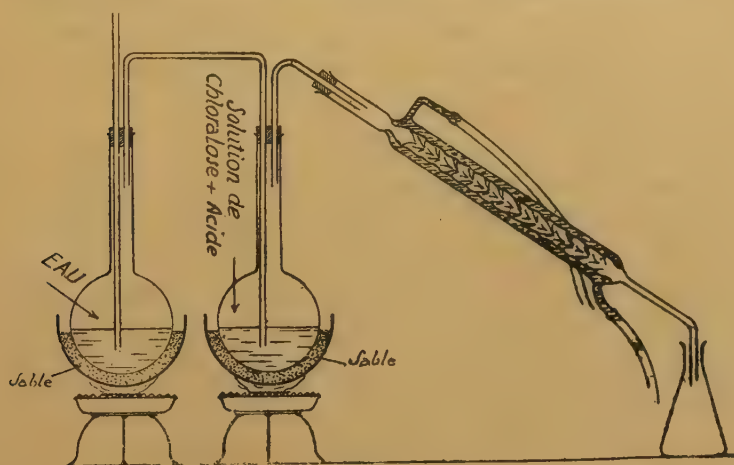


Figure 1

La vapeur d'eau provenant du premier ballon, traverse le deuxième et, entraînant le produit chloré, formé sous l'action d'hydrolyse, est condensée dans le réfrigérant. Sur le distillat on effectue la réaction colorée à la pyridine.

Nous avons constaté que, par ce procédé, il était impossible d'atteindre une hydrolyse totale. En effet, les distillats recueillis, même après six heures de marche de l'appareil,

contenaient toujours des produits donnant la réaction de FUJIWARA-ROSS.

Nous avons songé à pratiquer l'hydrolyse à une température plus élevée, en plaçant la solution acide de chloralose en tube scellé, dans un bain d'huile ou de chlorure de calcium. Le résultat nous a montré que, dans ces conditions, l'hydrolyse était poussée plus loin. Il nous restait à préciser l'importance de deux facteurs: la concentration en acide et le temps d'hydrolyse. Après de nombreux essais nous nous sommes arrêté à une concentration de 10 p. 100 d'acide sulfurique et à une durée d'hydrolyse de deux heures, à l'autoclave à 120°, dans un flacon hermétiquement fermé (flacon cannette ou tube scellé).

Ainsi, le tableau N° 1 nous montre l'importance du facteur : concentration en acide. Avec une concentration de 10 p. 100 on atteint déjà le maximum d'hydrolyse.

Tableau N° I

Solution de chloralose à 1/10.000°. Durée de l'hydrolyse: 2 heures à 120°. Volume du liquide: 50 cm³.

N° du flacon	Concentration en acide sulfurique	Intensité de la réaction colorée
1	2 p. 100	+
2	4 p. 100	++
3	8 p. 100	+++
4	10 p. 100	++++
5	12 p. 100	++++ (1)

(1) Nous avons seulement indiqué par des signes + l'intensité de la réaction n'ayant pas encore étudié la technique de dosage.

Le tableau N° II nous montre l'importance du facteur temps.

Solution de chloralose à 1/10.000°. Concentration en SO_4H_2 : 10/100.

Tableau N° II

N° du flacon	Durée de l'hydrolyse	Intensité de la réaction colorée
1	30 minutes	+
2	90 minutes	++
3	120 minutes	+++
4	150 minutes	+++

Pour vérifier que l'hydrolyse était totale dans les conditions expérimentales où nous nous étions placé, c'est-à-dire concentration en acide de 10 p. 100 et séjour à l'autoclave à 120° de 2 heures, nous avons soumis au même traitement une solution de chloral dont la concentration était identique à celle que devait libérer théoriquement la solution de chloralose. En utilisant la réaction colorée à la pyridine, nous avons constaté que l'intensité de la réaction était la même dans les deux cas, ce qui nous fait conclure que l'hydrolyse était totale.

II. — ESSAIS D'OXYDATION ET D'ENTRAÎNEMENT A LA VAPEUR

Comme nous venons de le voir, on obtient une hydrolyse totale de chloralose après séjour de deux heures à l'autoclave en présence de 10 p. 100 d'acide sulfurique.

Pour obtenir une hydrolyse rapide avec entraînement du produit chloré nous avons cherché à attaquer le chloralose par oxydation au moyen de chlore naissant. Nous avons procédé de la façon suivante :

Dans le ballon de l'appareil classique pour entraînement à la vapeur d'eau nous avons mis 50 cm³ d'une solution de chloralose à 1 p. 1.000, 10 cm³ d'acide chlorhydrique pur et 20 cm³ d'une solution saturée de Cl O₂ K. Dans le distillat recueilli nous avons noté une réaction de Ross positive extrêmement intense.

Mais nous avons constaté, qu'en l'absence de chloralose, le distillat obtenu en milieu oxydant par le chlore donnait également une réaction positive avec la pyridine. Il semble que cette réaction soit due aux produits chlorés contenus dans le distillat. La technique envisagée n'était donc pas applicable.

III. — ENTRAINEMENT A LA VAPEUR D'EAU APRES HYDROLYSE

Nous avons effectué des expériences pour voir si le chloral, libéré au cours de l'hydrolyse acide, peut être quantitativement entraîné par la vapeur d'eau. Nous avons utilisé dans ce but l'appareil à entraînement à la vapeur d'eau dans lequel nous avons placé le chloralose préalablement hydrolysé à l'autoclave. Nous avons noté en recueillant plusieurs distillats de 50 cm³ qu'il y a toujours entraînement du chloral (?) (réaction de FUJIWARA-ROSS positive), ce qui montre que cette technique ne peut pas être utilisée dans le but d'une détermination quantitative.

Nous avons également essayé d'entraîner le chloral par de la vapeur surchauffée. Mais cette technique ne nous a

pas donné non plus de résultats satisfaisants. L'opération pour réaliser un entraînement quantitatif serait longue et fournirait une solution trop diluée.

IV. — DECOMPOSITION ALCALINE APRES HYDROLYSE, SUIVIE DE PYROLYSE

On sait que le chloral traité par les alcalis se transforme en chloroforme et formiate alcalin :



Nous avons donc tenté d'identifier et doser le chloral libéré au cours de l'hydrolyse, en transformant ce dernier en chloroforme au moyen d'un alcali (lait de chaux) et en dosant le chlore organique selon la méthode utilisée pour le dosage des dérivés halogénés volatiles des carbures.

PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Les vapeurs de solvant sont entraînées par un courant d'air humide dans un tube de quartz chauffé au rouge. Par pyrolyse le dérivé halogéné donne l'hydracide correspondant et celui-ci est isolé sous forme de sel d'argent.

DESCRIPTION DE L'APPAREIL

L'appareil utilisé est le dispositif de Kohn ABREST, tel qu'il a été décrit par Mlle A. LE BIHAN; il est monté de la façon suivante :

L'air prélevé à l'extérieur du laboratoire traverse successivement durant l'opération :

— un flacon contenant du charbon actif;

— un second flacon renfermant des billes de verre imprégnées de nitrate d'argent nitrique;

— un ballon en pyrex de 300 cm³ chauffé au bain-marie bouillant, et pourvu d'un bouchage émeri à deux tubulures permettant le barbotage du courant d'air dans la pulpe d'organes;

— un barboteur à nitrate d'argent contenant des billes de verre qui fait suite au ballon et plonge comme lui dans le bain-marie;

— un tube de quartz de faible diamètre (4 mm.) chauffé au four électrique (1.000°). Ce tube est replié deux fois en boucle très allongée pour augmenter le temps de passage;

— un barboteur à nitrate d'argent (où se fait la précipitation) relié directement au précédent tube de quartz, et assez près du four électrique pour éviter des pertes d'acide chlorhydrique par condensation;

— un régulateur de vide, relié à la trompe à eau, qui termine l'appareillage.

*
**

Comme nous opérons en présence de chaux, et qu'il n'y avait pas à craindre de libération d'acide chlorhydrique dans le ballon nous avons modifié l'appareil de Mlle LE BIHAN, en supprimant le flacon contenant des billes de verre imprégnées de nitrate d'argent et le barboteur faisant suite au ballon en pyrex. Par contre, nous avons jugé utile d'ajouter un deuxième barboteur à nitrate d'argent pouvant éventuellement servir de témoin. (Fig. 2.)

En résumé, la technique que nous avons suivie consiste à transformer, par l'action de la chaux, le chloral contenu

dans une solution hydrolysée de chloralose, en chloroforme, à décomposer ce dernier à haute température (pyrolyse) en acide chlorhydrique, et finalement à procéder à une détermination quantitative du chlorure d'argent précipité dans le barboteur à nitrate d'argent.

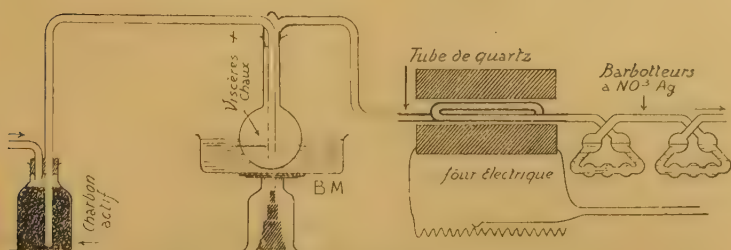


Figure 2

Dans une première série d'expériences nous avons opéré, à titre d'essai, sur une solution non hydrolysée de chloralose. Nous avons placé dans le ballon de l'appareil 50 cm³ d'une solution de chloralose à 1/10.000 additionnés de 100 cm³ environ de lait de chaux. Au bout de 5 heures nous n'avons obtenu aucun trouble dans le barboteur. Le chloralose ne libère donc pas de dérivés chlorés volatils sous l'influence de la chaux. Nous avons vérifié alors, en ajoutant dans le ballon quelques milligrammes de chloral, que ce composé provoquait l'apparition d'un louche dans le premier barboteur (1).

(1) PETIT et POLONOWSKI en 1894, en traitant le chloralose par les alcalis, ont observé la libération de produits chlorés et caractérisé le chlore par argentimétrie. Ayant obtenu des résultats négatifs dans nos essais, nous pensons que les auteurs avaient opéré sur du chloralose impur, contenant du chloral libre.

Nous avons poursuivi les essais en opérant sur une solution de chloralose hydrolysée. Sous l'action de la chaux, le chloral formé donne naissance au chloroforme qui, entraîné par l'air chargé de vapeur d'eau, passe dans le tube de quartz, où il se décompose en donnant de l'acide chlorhydrique, lequel précipite dans le barboteur sous forme de chlorure d'argent.

Dans une dernière série d'expériences nous avons placé dans le ballon 25 grammes de viande hachée, additionnée de quantités connues de chloralose hydrolysé, ainsi que 100 cm³ environ de lait de chaux (réaction alcaline).

Après cinq heures de marche, le précipité de chlorure d'argent était recueilli dans un creuset à fond poreux taré puis lavé avec une petite quantité d'eau distillée jusqu'à disparition du nitrate. Le précipité est séché à l'étuve à 110° pendant 1 heure et demi — jusqu'à poids constant — et pesé ensuite. Le poids de chlorure d'argent ainsi obtenu, indique la quantité du chlore précipité et permet théoriquement de calculer la concentration en chloralose de la solution. En pratique, nous avons trouvé des chiffres trop faibles (70 p. 100), ce qui montre que le rendement de la réaction était tout à fait insuffisant. Nous avons utilisé cette même méthode en opérant avec du chloral, soit en solution aqueuse, soit en milieu biologique, et nous avons obtenu de bons résultats avec un rendement d'environ 90 p. 100.

MAFI, qui a étudié les produits formés au cours de la pyrolyse du trichlorethylène, admet la décomposition sans formation notable d'autres produits, tant que la quantité de ce dérivé halogéné ne dépasse pas 12 mg. par litre d'air, et conclut que la formation de chlore libre n'atteint que 4 p. 100 du chlore total jusqu'à concurrence de

100 mg. de trichlorethylène pyrolysé. Dans aucun cas, il n'a décelé la présence de phosgène ou de chlorure de silicium, dans l'hypothèse d'une attaque du tube de quartz par le chlore à haute température.

Il faut admettre que l'erreur notable observée dans nos réactions sur le chloralose hydrolysé provenait de modification du chloral au cours de l'hydrolyse.

Cette technique nous a servi au cours de nos premières expériences (en tenant compte, bien entendu, des pertes). mais plus tard, quand le dosage colorimétrique a été mis au point nous avons abandonné l'idée de l'appliquer à une étude quantitative de recherche du chloralose, en raison des pertes résultant de l'hydrolyse acide, mais elle semble utilisable comme méthode qualitative d'identification (1).

(1) La rédaction de notre thèse était déjà terminée lorsque nous avons pris connaissance d'un travail de MM. LESPAGNOL, PARIS et MERVILLE concernant le dosage du chloralose dans les liquides biologiques. Ces auteurs hydrolysent le chloralose par l'acide sulfurique à 20 % ; transforment le chloral en chloroforme par alcalinisation, distillent le chloroforme en présence d'alcool et en milieu acidifié par l'acide tartrique ; et, enfin, décomposent le chloroforme par ébullition prolongée en présence de potasse et dosent par argentimétrie le chlorure de potassium formé. Les auteurs dosent le chloralose dans le sang, l'urine, le liquide céphalo-rachidien.

CHAPITRE III

DETERMINATION QUANTITATIVE DU CHLORALOSE PAR COLORIMETRIE

Etant donné que le produit chloré (chloral?) formé au cours de l'hydrolyse du chloralose ne peut pas être entraîné quantitativement par les vapeurs d'eau, étant donné, d'autre part, que le dosage du chlore organique après libération par les alcalis et pyrolyse, donne des résultats faibles, nous étions amenés de procéder à une détermination colorimétrique, en utilisant la réaction à la pyridine (réaction de FUJIWARA-ROSS) laquelle s'était montrée quantitative.

Dès le début de nos recherches nous nous sommes heurtés à certaines difficultés d'ordre technique. En effet, la coloration rouge de l'anneau de pyridine, dont l'intensité est conditionnée par la teneur du liquide en radical CCl_3 , pâlit avec le temps. Il est donc impossible d'effectuer le dosage en utilisant une échelle colorimétrique préparée d'avance, comme c'est le cas des sulfamides, par exemple.

Nous étions donc obligés de préparer extemporanément des solutions de chloralose à différents titres et de les soumettre à l'hydrolyse, en même temps et dans les mêmes conditions que la solution à doser. Après hydrolyse acide à l'autoclave à 120° pendant deux heures nous pratiquions sur toutes les solutions la réaction de ROSS et nous déterminions le taux du chloralose en précisant, à l'aide d'un

comparateur de WALPOLE, l'intensité de coloration de l'anneau de pyridine surnageant.

Nous avons également essayé d'utiliser le photomètre de PULFRICH, mais sans beaucoup de succès, en raison des variations de teinte provenant des conditions opératoires et du trouble qui se développe parfois dans la pyridine.

Il nous a semblé commode d'opérer toujours par comparaison avec un étalon plutôt que d'effectuer des mesures en valeur absolue.

CONCLUSION

Nous avons procédé à l'identification et au dosage du chloralose après l'avoir décomposé en chloral (?) et en glucose. Nous avons précisé les conditions de l'hydrolyse acide, et nous avons constaté que l'hydrolyse est totale après séjour de la solution à l'autoclave à 120° pendant deux heures en présence de 10 p. 100 d'acide sulfurique.

Nos essais d'oxydation du chloralose et d'entraînement à la vapeur ne nous ont pas donné de résultats satisfaisants. Nous avons voulu identifier et doser le chloral libéré au cours de l'hydrolyse acide, en le transformant en chloroforme et en dosant le chlore organique. Cette méthode peut être appliquée pour la détection du chloralose mais son rendement quantitatif est insuffisant.

Nous nous sommes arrêté à la réaction colorimétrique de FUJIWARA-ROSS qui semble être la méthode la plus simple et la plus sûre. Nous en avons précisé les conditions.

TROISIEME PARTIE

RECHERCHE TOXICOLOGIQUE

RECHERCHE TOXICOLOGIQUE DU CHLORALOSE

Nous avons cherché dans les chapitres précédents les techniques de détermination et de dosage de chloralose. Ces recherches ont été effectuées sur des solutions aqueuses de chloralose. Nous avons montré que, grâce à la grande sensibilité de la réaction de FUJIWARA-ROSS on peut doser des traces minimales de chloralose.

Dans les chapitres suivants nous exposerons nos travaux entrepris pour la recherche toxicologique du chloralose et nous donnerons la technique suivie pour l'étude de la caractérisation, l'extraction et le dosage de ce produit dans l'organisme, ainsi que l'étude de sa localisation, de son élimination au cours des phénomènes vitaux.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHE ET DOSAGE DU CHLORALOSE DANS L'URINE

I. — MÉTHODE DE CHERAMY

Pour rechercher le chloralose dans l'urine nous avons suivi la technique de P. CHÉRAMY en soumettant toutefois l'urine à une hydrolyse en milieu acide par 10 p. 100 de SO_4H_2 pendant 2 heures à 120° à l'autoclave et pratiquant ensuite le dosage colorimétrique par la réaction de FUJIWARA-ROSS.

On peut se demander quelle est la spécificité de la réaction à la pyridine? Il est bien connu, qu'en dehors du chloral. les dérivés trihalogénés des carbures, comme le chloroforme, le bromoforme et l'iodoforme donnent également cette réaction. Il s'agit donc d'une cause d'erreur qu'il est nécessaire d'éviter. Il est important de noter qu'au point de vue clinique, pour faire le diagnostic de l'intoxication par le chloralose, il est bon d'effectuer la réaction de Ross directement sur l'urine avant toute hydrolyse. En effet, l'absorption du chloral ou du chloroforme peuvent être également la cause d'une réaction de Ross positive. Ainsi, nous avons noté une réaction de Ross positive dans l'urine d'un sujet 15 minutes environ après l'absorption de 15 grammes d'eau chloroformée. La réaction de Ross ne

présente ainsi une valeur pour la détection du chloralose que si elle devient positive seulement après hydrolyse.

DÉCOLORATION DE L'URINE

Pour procéder à un dosage colorimétrique du chloral dans l'urine hydrolysée à l'autoclave en présence d'acide sulfurique, il est nécessaire, au préalable, de la décolorer. En effet, après hydrolyse, l'urine est très fortement colorée. Nous avons appliqué à la décoloration de l'urine deux méthodes :

1° *Décoloration par le permanganate de potassium.*

Nous avons ajouté à l'urine hydrolysée une solution saturée de permanganate de potassium jusqu'à l'apparition d'une couleur rose persistante. Nous avons détruit ensuite l'excès du permanganate par l'eau oxygénée et obtenu ainsi une décoloration parfaite de l'urine hydrolysée. Pour terminer, nous avons précipité l'oxyde de manganèse par un excès de lessive de soude et filtré. Malgré la décoloration parfaite, nous n'avons pas pu utiliser cette technique pour la recherche du chloralose, étant donné que le filtrat de certaines urines, dépourvues de chloralose, mais ayant été soumises au traitement sus-indiqué, présentait une réaction de FUJIWARA-ROSS positive, vraisemblablement due à la formation de produits chlorés.

2° *Décoloration par le charbon actif.*

En utilisant plusieurs variétés de charbons : Norit, décolorant pour vins, charbons actifs divers, noir animal, c'est avec un noir décolorant pour vins que nous avons obtenu la meilleure décoloration sans adsorption notable de chloral. Il nous a fallu déterminer la quantité de char-

bon nécessaire pour la décoloration et nous nous sommes arrêté à 1 g. de charbon pour 50 cm³ d'urine. Notons qu'on peut aussi bien hydrolyser l'urine en présence du charbon que la décolorer par le charbon après hydrolyse.

Pour éviter toute cause d'erreur, même minime, due à l'adsorption possible du chloral par le charbon, nous ajoutons la même quantité de charbon dans toutes nos solutions étalons que nous utilisons pour le dosage du chloralose.

II. — MÉTHODE DE M. MASCRÉ, Mlle MAILLARD ET J. LOISEAU

Ces auteurs ont mis au point une technique pour la recherche simultanée des barbituriques, du chloralose et du chloral dans l'urine et dans le sang. D'après leurs indications, si l'urine renferme du chloralose (dérivés glycuroniques), on observera directement :

1° Qu'elle réduit la liqueur de Fehling, réaction donnée par les dérivés glycuroniques et aussi par le chloralose lui-même. Mais cette réaction n'est jamais immédiate et franche; elle ne se manifeste guère qu'au cours du refroidissement et il n'y a pas de dépôt net d'oxyde de cuivre;

2° Qu'elle donne avec le nitroprussiate de sodium (MEYER et JEANNIN) d'une part, et d'autre part avec le naphthol α (GOLDSMIDT) les réactions des dérivés glycuroniques.

a) 2 à 3 cm³ d'urine additionnée de X gouttes d'une solution récente de nitroprussiate de soude à 10 p. 100 et d'un cm³ de lessive de soude donnent une coloration rouge disparaissant par addition d'acide acétique.

b) 2 cm³ d'urine filtrée sont mélangés avec X gouttes de solution aqueuse saturée de naphthol α et 3 à 5 cm³ d'acide sulfurique. Un anneau violacé à la surface de séparation indique la présence des dérivés glycuroniques; en même temps l'acide sulfurique se colore peu à peu en vert.

3° M. MASCRÉ et ses collaborateurs ont étudié, en particulier, la fixation du chloralose par le charbon activé. Ils opèrent de la façon suivante :

20 à 50 cm³ d'urine sont additionnés de quelques gouttes d'un acide fort (ClH, PO₄H₃) et portés à l'ébullition quelques instants seulement pour assurer l'hydrolyse des dérivés glycuroniques sans provoquer la décomposition du chloralose, le chloral n'étant pas fixé par le charbon employé. Immédiatement on introduit dans le liquide 2 à 3 g. de noir (Norit). On agite et laisse en contact quelques minutes. On filtre sur un entonnoir de Büchner et essore le charbon. On conserve le filtrat qui pourra servir à la recherche du chloral.

Le charbon est introduit dans une fiole bouchant à l'émeri avec 50 cm³ d'éther. On agite vigoureusement pendant quelques minutes et recueille la solution éthérée. Celle-ci renferme le chloralose ou le barbiturique.

La liqueur est divisée en quatre parties égales. L'une est placée dans une petite capsule de porcelaine qui servira à la recherche des barbituriques, les autres dans trois tubes à essais. On évapore à sec ces liqueurs éthérées.

Dans l'un des tubes on reprendra le résidu par un à deux cm³ d'eau. Ajouter II à III gouttes de liqueur de Fehling. Porter à l'ébullition. Une réduction lente est due au chloralose. Ne conclure qu'après refroidissement.

Dans un autre tube on effectue la réaction à la pyridine. Positive elle caractérise le chloralose. (Redissoudre le résidu dans un ou deux cm^3 d'eau tiède.)

Dans le troisième tube enfin on effectue la réaction de DENIGÈS.

a) On redissout le résidu dans environ 1 cm^3 d'eau et ajoute 1 goutte de réactif de DENIGÈS. En présence de chloralose : faible précipité plus ou moins cristallin se résolvant par addition de Cl H en un trouble qui s'intensifie lentement. Tandis qu'en présence des barbituriques : trouble laiteux disparaissant par 1 goutte de Cl H .

Comme cause d'erreur pour la réaction à la pyridine on ne peut retenir, comme substance adsorbée sur le charbon, que l'iodoforme.

METHODES D'EXTRACTION DU CHLORALOSE A PARTIR DE L'URINE

Dans le but d'une recherche quantitative, nous avons tenté l'extraction du chloralose à partir de l'urine. Nous avons utilisé, d'une part, l'extraction par épuisement continu, d'autre part la méthode de R. FABRE et Mme CISMARU basée sur le relargage par le sulfate d'ammonium en présence d'acétone.

I. — EXTRACTION PAR ÉPUISEMENT CONTINU

L'appareil à extraction continue de FAYOLLE et LORMAND (fig. 3^e et 4) comprend un dispositif contenant le liquide à traiter, dispositif qui s'adapte au moyen de rodages, d'une part à un ballon contenant le solvant, d'autre part à un réfrigérant fonctionnant à reflux. Les vapeurs de solvant provenant du ballon montent par un tube au réfrigérant et le liquide condensé retombe par une tubulure annexe de manière à traverser le liquide à épuiser. Il ressort par un ajutage latéral débouchant dans le tube qui conduit la vapeur du ballon au réfrigérant. Selon qu'il est utilisé un solvant plus léger (fig. 3) ou plus lourd (fig. 4) que l'eau la disposition des tubulures change, il existe donc deux modèles d'appareils. Le récipient destiné à recevoir le liquide à épuiser doit être garni aux deux tiers seulement, le reste du volume étant occupé par le solvant.

Nous avons utilisé l'appareil à épuisement continu de FAYOLLE et LORMAND (fig. 3), choisissant comme solvant l'éther officinal, en introduisant dans l'appareil 100 cm³ d'urine, additionnée d'un centimètre cube d'une

solution de chloralose à 1/200^e, et laissant l'appareil fonctionner pendant six heures. Au cours de l'expérience,

Réfrigérant



Ballon

Figure 3

Réfrigérant



Ballon

Figure 4

nous avons remarqué la formation d'un dépôt sur les parois de l'appareil. Après avoir évaporé l'éther le résidu repris

par l'eau distillée donne, après hydrolyse, une réaction à la pyridine positive.

L'éther a-t-il entraîné tout le chloralose présent dans l'urine? D'après nos expériences cet entraînement n'était que partiel. En effet, l'urine soumise à l'épuisement, chauffée pour chasser l'éther, et ayant subi une hydrolyse acide, donne une réaction FUJIWARA-ROSS positive. D'autre part, repris par l'eau, le dépôt formé sur les parois de l'appareil est hydrolysé, et fournit également une réaction de Ross positive.

En remplaçant l'éther officinal par l'éther de pétrole, nous avons observé un entraînement encore moins satisfaisant. Rappelons à ce propos que le chloralose est très peu soluble dans l'éther de pétrole.

En résumé, la méthode d'extraction par épuisement continu a donné un résultat peu favorable.

Les solvants plus denses que l'eau et non miscibles étant constitués par des produits chlorés fournissant la réaction de FUJIWARA-ROSS ne pouvaient convenir et n'ont pas été essayés.

II. — MÉTHODE DE R. FABRE ET MME CISMARU

Nous avons appliqué au dosage du chloralose la méthode préconisée par R. FABRE et Mme CISMARU pour la caractérisation dans l'urine de divers produits médicamenteux et toxiques. Voici comment les auteurs appliquent cette technique pour le dosage des barbituriques : « dans une fiole conique de 250-300 cm³, introduire 100 cm³ d'urine acidifiée par quelques gouttes d'acide sulfurique dilué, ajouter 50 cm³ d'acétone technique, puis 55 à 60 g. de sulfate d'ammonium purifié. Assurer la saturation de

mélange par le sulfate d'ammonium soit en agitant à froid, soit en chauffant légèrement au bain-marie sans dépasser 90°. Le liquide refroidi est versé dans une ampoule à décantation en évitant d'entraîner le sel non dissous. Décanter une petite quantité de liquide aqueux et l'utiliser pour laver la fiole conique.

Après quelques minutes soutirer complètement la couche inférieure et verser la solution acétonique relarguée dans une fiole conique de 150 cm³ contenant 30 à 35 g. de chlorure de calcium desséché, grossièrement pulvérisé. Vérifier que le mélange possède une réaction acide et laisser en contact une heure environ en agitant fréquemment. Décanter alors l'acétone déshydraté et incolore qui surnage la masse pâteuse de chlorure de calcium et le filtrer sur un petit filtre sans plis, laver la fiole et le filtre avec quelques centimètres cubes d'acétone. Evaporer l'acétone dans un cristalliseur en pyrex, de 60 cm³ environ, à bords rodés. Le résidu d'évaporation de l'acétone est généralement incolore et bien cristallisé; il peut être pesé directement ou utilisé pour l'identification par la réaction d'identification des barbituriques. (Technique de CHARONNAT et LACHAUX ou de GRIFFON.)

Nous avons appliqué exactement la même technique pour l'identification et le dosage du chloralose dans l'urine. Nous avons obtenu des cristaux que nous avons dissous dans l'eau et soumis à une hydrolyse acide. Après l'hydrolyse la réaction à la pyridine était positive.

Cette méthode nous semble excellente en tant que méthode d'identification à cause de l'extraction rapide et de la décoloration de l'urine. Toutefois, nous n'avons pas pu l'appliquer dans le but d'une recherche quantitative. En effet, l'extraction du chloralose n'était pas aussi totale que celle obtenue avec les barbituriques.

CHAPITRE II

RECHERCHE ET DOSAGE DU CHLORALOSE DANS LE SANG ET DANS LES VISCÈRES

D'après nos expériences, l'hydrolyse sulfurique directe du sang et des viscères donne des résultats tout à fait défectueux. Pour la caractérisation du chloralose, la réaction de FUJIWARA-ROSS appliquée au produit d'hydrolyse de sang ou des viscères ne convient pas aussi bien que pour l'urine. Il faut avoir recours à l'entraînement à la vapeur, et identifier le produit chloré dans le distillat par la réaction à la pyridine.

Si dans le ballon de l'appareil classique à l'entraînement à la vapeur on introduit 10 cm³ de sang chloralosé, 100 cm³ d'eau et 10 p. 100 d'acide sulfurique, et qu'on recueille 50 cm³ de distillat, celui-ci donne une réaction de FUJIWARA-ROSS positive.

On peut également utiliser la méthode de pyrolyse, et associer l'appareil d'entraînement à la vapeur avec celui de pyrolyse. Ainsi au cours de notre expérience, le ballon à entraînement contenait 20 g. de viande chloralosée, et 100 cm³ d'acide sulfurique à 10 p. 100, la vapeur passait ensuite dans le ballon de l'appareil de pyrolyse contenant du lait de chaux.

Le chloralose étant hydrolysé dans le premier ballon, le

chloral entraîné par la vapeur, sous l'action de la chaux, se transforme en chloroforme; ce dernier ayant subi la pyrolyse à 1.000° fournit de l'acide chlorhydrique qui précipite à l'état de sel d'argent dans le barboteur.

Mais, comme nous avons déjà indiqué, l'entraînement à la vapeur et la pyrolyse ne peuvent convenir lorsqu'il s'agit d'un dosage.

Il nous est apparu que la détermination quantitative du chloralose fixé dans le sang, et au niveau des organes, implique obligatoirement une extraction préalable de ce produit (1).

L'hydrolyse directe du sang ou des viscères à l'autoclave fournit des liquides qui ne se prêtent pas à un dosage colorimétrique.

EXTRACTION DU CHLORALOSE

Nous avons appliqué à la recherche du chloralose dans les viscères, la méthode de STAS-OTTO et l'extraction par l'acétone en présence de sulfate d'ammoniaque.

(1) En ce qui concerne la recherche du chloralose dans le sang, M. MASCRÉ et ses collaborateurs ont proposé la technique suivante: 10 à 15 cm³ du sang fluoruré sont agités directement avec 50 cm³ d'éther, qui provoque immédiatement l'hémolyse et dissout le chloralose et les barbituriques. Il est nécessaire de procéder à l'élimination des lipides dissous qui gêneraient à la fois la réaction de Denigès et la réaction à la pyridine. L'éther filtré et évaporé à sec. On reprend le résidu par 10 à 15 cm³ d'éther de pétrole. On sépare l'insoluble par centrifugation. Le culot de centrifugation renfermera des hypnotiques à rechercher, que l'on caractérisera par les réactions appropriées.

1° MÉTHODE DE STAS-OTTO, TECHNIQUE DE KOHN-
ABREST, MODIFICATION DE P. CHERAMY.

Les viscères finement hachés, sont mélangés avec deux fois leur poids d'alcool à 95° acidulé avec de l'acide tartrique. Le tout est maintenu au bain-marie pendant une à deux heures à 60-75°. Le liquide alcoolique est séparé par filtration et remplacé par une quantité égale d'alcool tartrique. Après nouvelle macération à chaud et séparation par filtration de l'extrait alcoolique, les liqueurs sont réunies et distillées. Le résidu est repris par l'acétone et après filtration la liqueur acétonique est distillée. Le nouveau résidu est repris par 10 à 20 cm³ d'eau et additionné de 2 p. 100 d'acide sulfurique préalablement dilué.

L'extrait acide est épuisé par l'éther qui est ensuite évaporé; le résidu obtenu est traité au bain-marie par une solution d'acide tartrique à 1 p. 100. Après refroidissement, la liqueur acide est épuisée par l'éther de pétrole et par l'éther.

La liqueur aqueuse est additionnée d'acide sulfurique et épuisée par l'éther. Le chloralose doit se trouver dans la portion étherée où après évaporation, reprise par l'eau et hydrolyse, il peut être dosé colorimétriquement. Effectuée sur des solutions aqueuses, avec addition de sang nous avons obtenu par cette méthode des rendements variant entre 80 et 90 p. 100.

Nous avons fait également des essais d'extraction avec des viscères additionnés de chloralose. Plutôt que d'ajouter le chloralose lui-même, nous avons préféré, pour nous rapprocher des conditions biologiques, ajouter un volume connu d'urine d'un malade ayant absorbé du chloralose et contenant par suite ce produit à l'état conjugué. Ainsi, dans un cas nous avons ajouté à 50 g. de foie pulvé 10 cm³ d'urine d'un intoxiqué par le chloralose. Nou

avons procédé à l'extraction par la méthode Stas-Otto et nous avons repris le résidu final par 50 cm³ d'eau distillée.

Nous avons, d'autre part, prélevé 10 cm³ de la même urine que nous avons également complété à 50 cm³. Nous avons soumis les deux solutions à une hydrolyse acide et nous avons effectué par la suite la réaction à la pyridine. En comparant les deux colorations, nous avons conclu à une perte de 20 p. 100 environ au cours de l'extraction.

2° MÉTHODE D'EXTRACTION PAR L'ACÉTONE EN PRÉSENCE DE SULFATE D'AMMONIUM.

Ce mode d'extraction, étudié particulièrement au laboratoire du Professeur R. FABRE, est basé, d'une part, sur la dissolution de la substance à rechercher dans l'acétone, et, d'autre part, sur la séparation possible de la liqueur acétonique par relargage au moyen de sulfate d'ammonium.

Nous avons essayé d'appliquer cette méthode à l'extraction du chloralose dans le sang et les viscères. Ainsi, nous avons mélangé 10 cm³ de sang avec 5 cm³ d'urine d'un malade ayant absorbé du chloralose. Ce mélange est trituré dans un mortier avec 10 grammes de sulfate d'ammonium pur. Tout en continuant la trituration, nous avons ajouté par petites quantités 50 cm³ d'acétone chimiquement pur. Dans le but d'hydrolyser les dérivés glycuroniques du chloralose, nous avons ajouté en même temps quelques gouttes d'acide sulfurique dilué. Le mélange a été jeté sur un filtre qui a été lavé à plusieurs reprises avec de l'acétone. Après filtration, l'acétone a été évaporé et le résidu repris par 50 cm³ d'acide sulfurique à 10 p. 100. D'autre part, nous avons dilué 5 cm³ d'urine avec 45 cm³ d'acide sulfurique à 10 p. 100, et nous avons procédé à l'hydrolyse de ces deux solutions par deux heures de

chauffage à 120° à l'autoclave. En comparant l'intensité de la réaction de ROSS dans les deux liquides, nous avons conclu à une perte de 15 p. 100 au cours de l'extraction par l'acétone.

Dans un deuxième essai nous avons songé à opérer sur une partie aliquote. Dans ces conditions nous avons obtenu un rendement voisin de 100 p. 100, c'est ainsi que désormais nous avons adopté cette méthode pour toutes nos extractions. Une question se posait alors. Etait-il possible d'appliquer la méthode colorimétrique à la solution acétonique? Nos essais nous ont montré l'impossibilité d'une telle application. Nous avons donc été amené à évaporer l'acétone et à reprendre le résidu par l'eau.

Nous avons également incorporé l'urine chloralosée à de la viande hachée. Nous avons fait l'extraction acétonique en présence de 20 p. 100 de sulfate d'ammonium. En répétant nos essais à plusieurs reprises nous avons toujours obtenu des résultats satisfaisants. (1)

Nous avons préféré la méthode d'extraction par l'acétone à celle de Stass-Otto pour deux raisons :

1° C'est une méthode plus rapide;

2° Le sulfate d'ammonium permet la trituration et rend inutile l'emploi du sable lavé, de la digestion au bain-marie, etc..

Poursuivant nos essais d'extraction, nous avons injecté à une souris de 24 grammes, par voie sous-cutanée, 1 cg. de chloralose dissout dans le sérum physiologique. Trois minutes après l'injection nous avons observé un état de déséquilibre, l'animal tournant sur lui-même toujours dans le même sens. En même temps, la souris était atteinte des mouvements convulsifs. Un peu plus tard elle est tombée en état de sommeil. Nous avons constaté à ce moment un certain degré de cyanose, ainsi que l'exagération des

(1) De même le toxique a pu être extrait de la viande chloralosée après la putréfaction.

réflexes. La souris était particulièrement sensible aux bruits et à la chaleur; la queue rigide battait en fouet. Dix minutes après l'injection, l'animal était en état d'anesthésie profonde. La mort est survenue trente minutes après l'injection. Immédiatement après la mort la souris a été hachée et nous avons procédé à l'extraction du chloralose par l'acétone, d'après la technique que nous venons de décrire. Nous avons ainsi retrouvé 95 p. 100 du chloralose injecté.

Sur une autre souris, intoxiquée de la même manière, nous avons effectué l'extraction deux jours après la mort. Le dosage nous a donné un résultat identique.

Nous avons continué nos expériences en injectant des doses variables de chloralose et nos essais nous ont donné des résultats qui figurent dans le tableau n° III.

Tableau N° III

Extraction du chloralose par l'acétone en présence
de sulfate d'ammonium

Souris	Poids en grammes	Quantité de chloralose en milligrammes		pourcentage
		injecté	retrouvé	
I	26	0	0	—
II	24	4	3,8	95
III	29	5	4,9	98
IV	23	6	6	100
V	30	7	6,94	99
VI	26	8	8	100
VII	25	9	8,99	99,8
VIII	24	10	9,8	98

TECHNIQUE SUIVIE

En résumé, pour procéder à la recherche quantitative de chloralose, nous avons appliqué le dosage colorimétrique que nous avons mis au point. Cette méthode est basée sur la réaction à la pyridine utilisée par P. CHÉRAMY pour la recherche du chloralose.

1° *Urine.*

L'urine, additionnée de 10 p. 100 d'acide sulfurique et de 2 p. 100 de noir décolorant est placée dans un flacon à fermeture cannette et hydrolysée à l'autoclave à 120° pendant deux heures. Après refroidissement, l'urine est filtrée.

On met dans un tube à essai 5 cm³ de filtrat, 2 cm³ de pyridine incolore et 5 cm³ de lessive de soude pure. On agite énergiquement et on place au bain-marie bouillant pendant 2 minutes. On effectue le dosage en comparant l'intensité de la coloration de la pyridine à celle fournie par des solutions étalons, traitées dans les mêmes conditions.

2° *Viscères.*

Un poids P de viscères pulpés est acidifié légèrement par l'acide sulfurique dilué, puis trituré avec 20 p. 100 de sulfate d'ammonium purifié ($\frac{P}{5}$). Le mélange, placé dans un verre ou une éprouvette graduée, est amené à un volume égal à 3 P cm³ par addition d'acétone pure, ajoutée par petites portions, en agitant. Après trente minutes de con-

tact, le contenu de vase gradué est jeté sur un filtre et il est recueilli $2 P \text{ cm}^3$ (partie aliquote = p) de filtrat, qui sont distillés au bain-marie. Le résidu est repris par $4 p \text{ cm}^3$ (p correspond au poids d'organe contenu dans la partie aliquote) d'eau distillée (si P est un très faible poids, il faut faire une plus forte dilution) et soumis à l'hydrolyse à l'autoclave, en présence de 10 p. 100 d'acide sulfurique.

Le dosage colorimétrique est effectué sur le produit d'hydrolyse, de la même manière que pour l'urine.

3° Sang.

Nous utilisons le même manuel opératoire que pour les viscères, avec cette différence qu'il faut effectuer le relarguage, au moyen de 40 p. 100 de sulfate d'ammonium ($\frac{2P}{5}$).

DOSAGE COLORIMÉTRIQUE

La coloration rouge observée dans la pyridine est comparée avec une gamme étalon préparée dans les mêmes conditions avec des quantités connues de chloralose. La gamme étant stable plusieurs heures et les produits ne s'altérant pas après hydrolyse, il est possible d'effectuer en série les lectures en se servant au besoin d'un photomètre. Les colorations intenses s'observent après dilution dans un volume connu d'acétone.

Les solutions étalons de chloralose que nous avons préparé vont de $1/10.000^e$ jusqu'à $1/200.000^e$ dont on utilise 5 cm^3 . Donc le prélèvement de 5 cm^3 d'hydrolysate correspond à 1 g. 25 d'organe ou de sang ou à

5 cm³ d'urine. Il est donc facile de calculer la concentration en chloralose des milieux étudiés.

NOTE

Il est nécessaire d'essayer au préalable :

1° *Le noir décolorant.* Certains échantillons fixant le produit chloré d'hydrolyse du chloralose.

2° *La pyridine.* Nous avons rencontré des échantillons de ce produit qui fournissaient, par chauffage avec la soude, une coloration plus ou moins intense en l'absence de tout dérivé chloré.

D'autre part, la pyridine ayant servi à des essais, peut parfaitement être récupérée par décantation et redistillation.

QUATRIÈME PARTIE

EXPERIMENTATION
SUR L'ANIMAL

EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL

Après avoir précisé les conditions du dosage du chloralose dans les milieux biologique, nous nous sommes proposé d'étudier le mécanisme de l'intoxication et la répartition de cette substance au niveau des organes.

Il a été démontré que le chloralose s'élimine rapidement, sans altérer les organes. Il n'y a ni accoutumance, ni accumulation par conséquence, il n'y a pas d'intoxication chronique.

Cette partie de notre ouvrage sera consacrée à l'exposition de nos travaux d'expérimentation sur l'animal et les résultats de nos recherches.

ANIMAUX D'EXPÉRIENCES

Pour l'étude de la destinée du chloralose dans l'organisme, et sa localisation au niveau des viscères, il nous fallait d'administrer le médicament aux animaux et après avoir procédé à l'extraction, doser quantitativement le toxique.

Nous n'avons pu utiliser ni la souris ni le rat, étant donné le faible poids des organes de ces animaux. Vu les circonstances actuelles, il était très difficile de nous procurer des lapins. Nous avons songé à exécuter nos recherches sur des chiens anesthésiés au chloralose, en vue d'expériences physiologiques. En outre, quelques chats et quelques cobayes ont complété notre matériel expérimental.

MODE D'ADMINISTRATION

La saveur amère et désagréable du chloralose rend impossible son administration par la voie buccale, mélangé aux aliments. Se servir d'une sonde œsophagienne ne semble pas très pratique à cause de la faible solubilité du chloralose qui fournit un grand volume de liquide. Nous étions donc amené à administrer le médicament par injection.

Il était nécessaire de préparer une solution isotonique injectable du chloralose, mais il fallait toujours résoudre le problème de sa faible solubilité surtout quand il s'agissait des doses mortelles. La dissolution étant facilitée à chaud, nous avons employé une solution à 0 g. 80 p. 100 cm³ de sérum physiologique à 37°.

Nous avons donc injecté le toxique au moyen d'une canule métallique fixée dans une veine saphène externe chez le chien.

Pour le chat et le cobaye, l'injection a été pratiquée par la voie sous-cutanée.

Après avoir étudié la répartition du chloralose dans les divers organes, nous avons cherché également à savoir si, après la mort, le chloralose fixé au niveau des viscères reste intact ou s'il subit une destruction au cours de la putréfaction. Dans ce but, une fraction d'organes prélevés a été abandonnée pendant 3, 4, 5 et 7 jours à la putréfaction. Le dosage du toxique a été effectué avant et après la putréfaction.

Nous nous sommes intéressé, enfin, au passage transplacentaire du chloralose et nous avons abordé ce problème sur un cobaye grévade.

CHAPITRE PREMIER

DISTRIBUTION DU CHLORALOSE AU NIVEAU DES ORGANES

Nous avons déterminé le taux du chloralose au niveau de divers organes : foie, rein, rate, pancréas, cœur, poumon, cerveau, cervelet, moëlle épinière chez des chiens intoxiqués par le chloralose.

A. — *Animaux anesthésiés au chloralose.*

Dans une première série d'expériences nous avons expérimenté sur des animaux qui ont été anesthésiés dans le but d'une expérience physiologique et sacrifiés un temps variable après le début de l'anesthésie. (Le temps écoulé entre le début de l'anesthésie et la mort de l'animal était de huit à dix heures.)

Les tableaux suivants résument nos résultats.

Tableau N° IV

Chien A. Poids 5 kgs 520. Quantité totale du chloralose injecté: 0 g. 72.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g
Foie	50	0,25	20
Reins	30	0,27	19
Rate	20	0,17	14
Cœur	20	0,18	14,5
Poumon	20	0,17	13,8
Muscle	50	0,06	5
Cerveau	20	0,18	15
Cervelet	10	0,18	15

Tableau N° V

Chien B. Poids 30 kgs. Quantité totale du chloralose injecté : 3 g. 50.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	50	0,60	48
Reins	30	0,62	50
Rate	20	0,37	30
Pancréas	15	0,25	20
Cœur	50	0,37	30
Poumons	40	0,31	25
Muscle	50	0,12	10
Cerveau	30	0,33	27
Cervelet	10	0,32	26
Moelle épîn.	1	0,03	20

Tableau N° VI

Chien C. Poids 10 kgs 150. Quantité totale du chloralose injecté : 1 g. 20.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	50	0,40	32
Reins	30	0,40	32
Rate	20	0,25	20
Cœur	30	0,25	20
Poumons	20	0,22	18
Cerveau	20	0,24	19
Cervelet	10	0,27	22
Moelle ép	1	0,15	12

Tableau N° VII

Chien D. Poids 5 kgs 200. Quantité totale du chloralose injecté : 0 g. 70.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	68	0,26	21
Reins	22	0,268	21,50
Rate	12	0,18	15
Cœur	80	0,193	15,50
Poumons	47	0,183	14,70
Muscle	30	0,056	4,5
Cerveau	48	0,20	16
Cerv. bulbe	16	0,20	16

Tableau N° VIII

Chien E. Poids 11 kgs 100. Quantité totale de chloralose injecté: 1 g. 05.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	en milligrammes Taux du chloralose	
		d'essai de la prise	Pour 100 g.
Foie	100	0,50	40
Reins	72	0,50	40
Rate	30	0,25	20
Vésicule bil.	11	0,12	9,9
Cœur	30	0,25	20
Poumons	20	0,24	19
Muscle	50	0,04	3,20
Cerveau	60	0,22	18
Cervelet	11	0,25	20
Moelle épin.	5	0,18	15

Tableau N° IX

Chien F. Poids 11 kgs 400. Quantité totale de chloralose injecté : 1 g. 40.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	100	0,56	45
Reins	60	0,56	45
Rate	21	0,30	24
Cœur	30	0,27	22
Poumons	20	0,26	21
Cerveau	72	0,25	20
Cervelet	10	0,31	25
Moelle épin.	5	0,20	16

Tableau N° X

Chien G. Poids 19 kgs. Quantité totale de chloralose injecté: 2 g.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	100	1	80
Reins	100	1	80
Rate	45	0,56	45
Vésicule bil.	7	0,43	35
Cœur	30	0,57	46
Poumons	20	0,55	44
Cerveau	60	0,50	40
Cervelet	12	0,55	44
Moelle épin.	5	0,47	38

Il résulte de tous ces tableaux que le foie, organe de défense, et le rein, organe d'élimination, retiennent d'une manière particulièrement intense le chloralose injecté. La fixation est relativement moins importante au niveau du cœur, du poumon et de la rate; le taux du chloralose semble être le même au niveau de tous ces organes. L'imprégnation est relativement forte au niveau des centres nerveux : cerveau et cervelet, plus réduite toutefois pour la moelle épinière. Soulignons, enfin, que le muscle fixe très peu de chloralose.

B. — *Animaux ayant reçu une dose mortelle de chloralose.*

Dans une deuxième série d'expériences nous avons utilisé des animaux qui ont reçu une dose mortelle de chloralose, souvent en plusieurs injections, et ont finalement succombé à cette intoxication.

Nous résumons nos résultats dans les tableaux XI, XII, XIII et XIV.

Tableau N° XI

Cobaye a. Poids: 230 g. Quantité de chloralose injecté: 0 g. 12.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	12	1	80
Reins	8	0,90	72
Rate	1	0,25	20
Cœur	2	0,30	24
Poumons	3	0,35	28
Cerveau	3	0,25	20

Tableau N° XII

Chien H. Poids 8 kgs 300. Quantité totale de chloralose injecté: 2 g. 50.

Le chien reçoit d'abord 40 cg. de chloralose. Au bout

de quelques minutes on observe un manque d'équilibre, ainsi qu'un état d'excitation très marqué. L'animal titube, vacille, pousse des hurlements; les mouvements sont incoordonnés, les membres agités convulsivement. Le chien ne répond pas aux appels, ne réagit pas aux coups; il est impassible, somnambule. L'animal ne s'effraie pas des menaces qu'on lui fait; la compréhension de l'image est abolie comme chez le chien auquel on aurait enlevé le pli courbe des circonvolutions cérébrales des deux côtés.

Au bout de 10 minutes nous injectons de nouveau 40 cgs de chloralose. Quelques minutes après l'animal dort après avoir présenté une nouvelle phase d'agitation. Malgré le sommeil profond et l'insensibilité complète, les réflexes sont vifs et l'animal sursaute aux bruits, lorsqu'on frappe la table, par exemple.

Nous injectons, enfin, 1 g. 76 de chloralose. La respiration se ralentit, l'animal est cyanosé, nous notons l'apparition d'une respiration périodique. La mort survient au bout de 30 minutes.

Nous avons prélevé immédiatement les viscères dans le but de doser le chloralose. Nos chiffres figurent dans le tableau X.II.

Notons le taux élevé de chloralose au niveau de tous les viscères. La répartition du chloralose au niveau des organes est la même que chez les animaux de la première série. Le foie et les reins sont le plus fortement imprégnés, puis viennent les centres nerveux; la moelle épinière est relativement pauvre; enfin, les muscles fixent très peu de chloralose.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 gr.
Foie	100	3	240
Reins	60	3	240
Rate	15	1,5	120
Cœur	100	1,39	112
Poumons	30	1,37	110
Muscle	30	0,37	30
Cerveau	66	1,75	140
Cervelet	5	1,87	150
Bulbe	3	1,75	140
Moelle ép	5	1,12	90

Tableau N° XIII

Chat n° 1. Poids 3 kgs 600. Quantité du chloralose injecté: 0 g. 72. L'animal reçoit la dose mortelle en une seule fois. La mort survient 25 minutes après l'injection par arrêt respiratoire.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	50	1,20	96
Reins	27	1,15	92
Rate	6	0,31	25
Cœur	15	1,11	89
Poumons	30	0,95	76
Cerveau	23	0,26	21
Cervelet, bul- be, moelle	10	0,15	12,5
Vésicule bil.	4	0,62	50

Il résulte de ce tableau que le foie et les reins sont les viscères qui fixent le plus du chloralose. L'imprégnation du système nerveux est faible.

Tableau N° XIV

Chat n° 2. Poids 3 kgs 200. Quantité du chloralose injecté: 0 g. 70. Mort au bout de 20 minutes.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	40	1,22	98
Reins	20	1,22	98
Rate	5	0,75	60
Cœur	10	0,87	70
Poumons	10	0,90	72
Muscle	10	0,18	15
Cerveau	12	0,89	70
Cervelet, bul- be, moelle	8	0,75	60

Il résulte de ce tableau que la répartition du chloralose au niveau des organes est la même que chez les chiens.

CHAPITRE II

LE CHLORALOSE DANS LES ORGANES AU COURS DE LA PUTREFACTION

Dans la troisième partie, nous avons mentionné la recherche du chloralose dans la viande hachée additionnée de l'urine d'un intoxiqué par cette substance et ensuite abandonnée à la putréfaction. Pour étudier la question de la conservation du chloralose dans les viscères putréfiés, nous avons dans quelques-unes de nos expériences, recherché le chloralose dans les viscères des animaux abandonnés à la putréfaction pendant une semaine à 20°. Nous n'avons pas constaté de disparition de chloralose au cours de la putréfaction, les chiffres obtenus pour les organes putréfiés étaient très voisins, aux erreurs d'expérience près, de ceux fournis par les mêmes organes à l'état frais.

A titre d'exemple, nous résumons dans le tableau n° XV le résultat de nos recherches en comparant le taux du chloralose que nous avons trouvé dans les organes frais et putréfiés du chien B (voir tableau V.).

Tableau N° XV

Chien B. Poids: 30 kgs. Quantité totale du chloralose injecté : 3 g. 50.

Organes ou tissus prélevés	Taux du chloralose en milligrammes pour 100 grammes	
	organes frais	organes putréfiés
Foie	48	49
Reins	50	49
Cœur	30	28,50
Poumons	25	26
Muscle	10	10
Cerveau	27	26

Nous voyons que le chloralose peut être retrouvé dans les organes putréfiés et les chiffres sont très voisins de ceux fournis par des organes frais.

De même, au cours de nos essais sur le dosage du chloralose dans l'urine, nous avons constaté que la fermentation ne modifiait pas les teneurs primitives.

CHAPITRE III

PERMEABILITE PLACENTAIRE

Parmi les animaux que nous utilisons pour nos expériences, nous avons eu un cas particulièrement intéressant : c'était celui d'un cobaye femelle gravide qui nous a permis d'étudier le passage du chloralose à travers le placenta et l'imprégnation des fœtus par cette substance.

Cobaye (femelle gravide). Poids: 970 g. Quantité totale de chloralose injecté, par voie sous-cutanée: 0 g. 30.

L'animal a reçu une première injection de 0 g. 15 de chloralose dissous dans le sérum physiologique (0,8 p. 100) à 37° à 15 h. 15 minutes.

A 15 h. 20 on a observé le commencement de déséquilibre et d'étourdissement après une légère agitation. L'animal se tourne sur lui-même dans les deux sens, cherchant une position pour se coucher; il montre une hésitation marquée dans tous ses mouvements et fait des efforts vains pour se déplacer.

A 15 h. 25 il s'endort; on note la cyanose et l'exagération des réflexes.

A 15 h. 43 : l'anesthésie est complète, mais les réflexes sont conservés et même exagérés.

A 15 h. 45: on pratique une deuxième injection de 0 g. 15 de chloralose.

L'animal ne montre plus aucun signe d'excitation, il est plutôt très calme.

A 16 h. il a perdu toute la sensibilité, il ne réagit même pas lorsqu'on lui touche les membres avec un tube de verre chauffé.

A 16 h. 30 la mort survient par l'arrêt respiratoire.

Immédiatement après la mort, nous avons procédé au prélèvement des organes. L'utérus contenait 5 fœtus.

Le résultat de nos recherches figure au tableau n° XVI.

Tableau N° XVI

Cobaye b (femelle gravide). Poids: 970 g. Quantité totale de chloralose injecté : 0 g. 30.

Organes ou tissus prélevés	Poids du prélèvement en grammes	Taux du chloralose en milligrammes	
		de la prise d'essai	Pour 100 g.
Foie	45	0,50	40
Reins	10	0,50	40
Rate	4	0,34	27
Cœur	6	0,33	26,6
Poumons	5	0,32	26
Cerveau, cer- velet, bulbe	4	0,37	30
Placenta	17	0,30	24
Foie des fœ- tus	4,50	0,34	27
Fœtus total	14	0,33	26,6

Ainsi que ce tableau nous le montre la répartition du chloralose au niveau des organes conserve toujours le même rapport que nous avons déjà observé antérieurement chez le chien et le chat.

Le placenta non seulement est imprégné, mais aussi a permis la diffusion du chloralose.

Le fœtus total a une teneur du même ordre que le cœur et les poumons.

Le foie de fœtus est moins riche en chloralose que celui de la mère. Toutefois, avec une seule expérience, nous ne pouvons pas affirmer la généralité du fait. En effet, R. FABRE a démontré que le taux des barbituriques est plus élevé dans le foie de fœtus que dans celui de la mère.

CHAPITRE IV

ELIMINATION DU CHLORALOSE

Comme l'a montré TIFFENEAU (voir 1^{re} partie), le chloralose est éliminé par rein rapidement **en partie** à l'état de chloralose non transformé, et **en partie** sous forme d'un nouveau conjugué glycuronique chloré. Nous avons étudié le temps d'élimination du chloralose chez l'homme en administrant à des malades 15 à 45 cg. de chloralose par voie buccale et nous avons dosé cette substance dans les urines recueillies ultérieurement. Généralement, l'élimination était complète au bout de 24 heures puisque l'urine éliminée plus tardivement était exempte de chloralose. Toutefois, dans certains cas, la réaction de FUJIWARA-ROSS était très faiblement positive, même trente heures après l'absorption du médicament.

Dans quelques cas nous avons dosé la quantité de chloralose éliminée par les reins; nous avons pu retrouver ainsi 80 à 85 0/0 du produit administré.

Il semble donc que l'élimination du chloralose est très rapide et que cette substance agisse sans dédoublement préalable en ses composants.

Nous avons également eu l'occasion d'étudier un cas d'intoxication mortelle par le chloralose. Voici l'observation de cette malade.

Mlle A. L., âgée de 28 ans, est amenée à l'hôpital le

4 février 1941 trouvée sous une porte-cochère où elle devait avoir passé la nuit (froid intense). A son arrivée, elle était en hypothermie manifeste; cyanosée en même temps que très agitée.

La température de 35° semble avoir été réelle, correctement prise plusieurs fois. La malade se réchauffa rapidement. Lorsqu'on l'a vue à 11 heures du matin, elle semblait avoir une température normale, teint rose, coloré. Etat difficile à définir; c'était un état d'agitation incessante, en même temps que de confusion mentale. Ce n'était donc pas un véritable coma à proprement parler. Evidemment elle ne parlait pas, ne semblait rien voir autour d'elle, rien comprendre, ne répondait pas, mais avait les yeux ouverts, du moins par moments et les tournait même en différents sens, comme pour regarder autour d'elle. Couchée en chien de fusil, le dos tourné au jour, mais avec des mouvements incessants de propulsion du bras, de torsion du corps qui s'exagéraient. Lorsqu'on la retournait du côté de la lumière, elle se retournait alors vers l'ombre. (Photophobie manifeste). En plus cris aigus toutes les huit à dix secondes presque régulièrement, ressemblant aux cris hydrocéphaliques. Pupilles en mydriase légère. Il a été impossible de voir si les réflexes pupillaires étaient conservés (à cause de ces mouvements de défense désordonnés). Le plus net était l'exagération considérable des réflexes rotuliens, répondant à la percussion tendineuse par plusieurs contractions successives, rapides, réalisant pendant 8 à 10 secondes peut-être, une contraction tétanique.

C'est ce qui a permis de faire le diagnsotic.

Pouls un peu rapide, sans plus. Respiration normale.

On a essayé de la calmer par une injection de papaverine qui n'a rien donné.

Dans la soirée, ascension progressive de la température jusqu'à 39°. L'agitation nerveuse et les cris ont continué presque jusqu'à la mort, survenue à quatre heures du matin (probablement par collapsus rapide). Notons que la femme était enceinte de cinq mois. L'autopsie a été pratiquée à l'Institut médico-légal et nous avons été chargé de rechercher le chloralose dans les viscères. Nous avons examiné le foie, les reins, la rate, le cœur, les poumons, le cerveau, la moelle épinière, l'estomac, les intestins, l'utérus, le placenta, ainsi que le fœtus, sans trouver trace de chloralose.

Toutefois, l'examen pratiqué dans le service de M. P. CHERAMY a permis d'identifier le chloralose dans les urines recueillies au cours du coma.

L'examen anatomo-pathologique pratiqué par M. DUVOIR était également en faveur d'une intoxication par le chloralose.

« Il s'agit d'un cas, rapidement mortel, d'intoxication par
« le chloralose. Le diagnostic clinique fut confirmé par la
« mise en évidence de chloralose dans les urines du vivant
« de la malade. Par contre, le chloralose ne put être
« trouvé sur le cadavre malgré de minutieuses recherches
« toxicologiques, ce qui n'est pas sans intérêt médico-légal.

« Mais nous insistons surtout sur les renseignements ana-
« tomo-pathologiques apportés par notre observation: il
« existait un œdème pulmonaire généralisé, des lésions
« principalement cytoplasmiques, enfin, des lésions nerveu-
« ses qui sont celles habituellement observées au cours des
« comas. » (DUVOIR, DESOILLE et DEROBERT.)

L'observation clinique semble être tout à fait caractéristique pour le coma chloralosique.

L'absence du chloralose au niveau des viscères nous fait croire que le chloralose a été éliminé avant la mort qui a

pu être provoquée par des lésions causées par le séjour au froid ou même par l'ingestion simultanée d'un autre toxique.

Pour résoudre ce problème, il nous a semblé utile de faire une dernière série d'expériences sur des souris, auxquelles nous avons administré de faibles doses de chloralose. Le résultat de dosage chez ces animaux sacrifiés, un temps variable de 12 à 48 heures après le début d'injection, est résumé dans le tableau XVII.

Tableau N° XVII

Souris	Poids de l'animal en grammes	Temps écoulé entre l'injection et le sacrifice en heures	Quantité du chloralose en mmg.	
			injecté	retrouvé
I	30	12	0,75	0,20
II	34	24	1	traces
III	30	26	0,80	0
IV	27	28	0,90	traces
V	32	30	1	0
VI	26	36	0,80	0
VII	31	40	1	0
VIII	29	44	0,90	0
IX	33	48	0,90	0
X	28	48	1	0

Il résulte de ce tableau que l'élimination du chloralose est rapide et on ne trouve pas ses traces dans les viscères

à partir de 30 heures après son administration à des doses faibles et non mortelles. Nos expériences nous ont montré que son élimination au bout de 48 heures était totale, lorsqu'il ne s'agissait pas d'un cas d'intoxication mortelle.

CONCLUSIONS

Le chloralose est une substance chimique douée des propriétés hypno-anesthésiques.

Ce corps, obtenu de la condensation du chloral et du glucose, présente des propriétés chimiques et physiologiques différentes de celles de ses composants. Son action hypnotique même diffère de celle du chloral par l'exagération des réflexes. Le sommeil agité est suivi d'un réveil euphorisant.

L'excitation médullaire secondaire produite par le chloralose est inhérente au produit lui-même, elle oppose le coma chlorallosique au coma barbiturique et nécessite l'identification du toxique avant l'institution du traitement.

Nous pensons qu'il y a, en réalité, conservation des réflexes, l'action du chloralose sur le système nerveux central respectant la moelle épinière.

Nous avons mis au point des techniques de recherche et de dosage du chloralose dans l'urine, le sang et les viscères, techniques qui nous ont permis d'étudier la répartition de cette substance dans l'organisme au cours des intoxications.

Dans ce but nous avons utilisé la réaction de FUJIWARA-ROSS indiquée par P. CHÉRAMY, nous avons précisé les conditions de l'hydrolyse du chloralose en milieu acide à l'autoclave et l'exécution de la réaction colorée, de manière à permettre une détermination quantitative.

Pour l'extraction du chloralose des viscères, il nous a fallu choisir entre la méthode de Stas-Otto et celle d'ex-

traction par l'acétone et relargage au moyen de sulfate d'ammonium, nous avons préféré cette dernière technique.

Grâce à ces méthodes, nous avons étudié la répartition du chloralose au niveau des viscères sur le chien et sur le chat auxquels nous avons injecté le toxique par voie intraveineuse et sous-cutanée.

Il résulte de nos recherches que le chloralose, avant son élimination, se répartit dans tout l'organisme et, se fixe plus particulièrement au niveau du foie et des reins, les centres nerveux sont également imprégnés, la moelle l'étant plus faiblement que l'encéphale, les muscles sont très pauvres en chloralose.

Par notre méthode on peut parfaitement retrouver le chloralose dans les organes putréfiés et, d'après nos expériences, le taux de ce toxique dans un organe putréfié est identique à celui qu'on trouve dans le même organe, aussitôt après la mort.

Nous avons étudié sur le cobaye grévise la perméabilité placentaire vis-à-vis du chloralose, et nous avons montré que cette substance franchit la barrière placentaire.

Quelques recherches effectuées sur l'homme nous ont enfin confirmé le fait, signalé déjà par TUFFENEAU, que le chloralose administré dans un but thérapeutique s'élimine très rapidement par voie rénale.

Vu:

Le Doyen,

A. DAMIENS

Vu:

Le Président de Thèse,

R. FABRE

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI (P.), Mme BERTRAND-FONTAINE, R. WALLISH, DIER-HESSE, MC CLOSON, LAURENT. — Sur les causes d'erreur imputables au chloralose dans les recherches sur le métabolisme des glucides et des lipides du foie. (C. R. Soc. Biol., 1934, **116**, 576.)
- AMORE (L. D'). — Sopra un nuovo ipnotico, il cloralosio (*Atti. d. R. Ac. med. chir. di Napoli*, 1893, **43**, 158.)
- ATHANASIU. — L'énergie nerveuse motrice. (*Journ. Physiol. et Pathol.* 1923, 15.)
- AUGUSTE et PARIS. — Intoxication volontaire par le glucochloral. (*Echo Méd. Nord*, 1942, 117.)
- BACHRACH (E.) et JULLIEN (A.). — Le chloralose et l'expérimentation. (*Jour. Méd. de Lyon*, 1931, **12**, 465.)
- BARDET (C.) et CONSTANTIN. — De la valeur comparée des médicaments hypnotiques; essai de classification de ces médicaments. (*Semaine méd.*, 1894, 46.)
- BARGY (R.) et GAUTRELET (J.). — Nouvelles recherches sur l'action physiologique du chloralose. (C. R. Soc. Biol. 1928, **99**, 700.)
- BARUK (H.). — L'association scopolamine chloralose. Action physiologique expérimentale et essais thérapeutiques en neuro-psychiatrie. (*Gaz. Méd. de France*, 1^{er} janv. 1934, p. 39.)
- BARUK (H.) et MASSAUT (Ch.). — Action physiologique expérimentale et clinique du scopochloralose. Scopochloralose et bulbocapnine. Application à quelques problèmes de la catatonie expérimentale. (*Ann. Méd. Psych.* 1936, **94**, 702.)

- BARUK (H.), Mlle GEVAUDAN, CORNU (R.) et MATHEY (J.).
— Action vasculaire du scopochloralose. Quelques mécanismes physiologiques de ses effets thérapeutiques dans l'hystérie. (*Ann. Méd. Psych.* 1936, **94**, 187.)
- BEAL (G.-D.), CHESTER (R.), SZALKOWSKI. — Détermination of chloroform. (*Journ. Amer. Pharmac. Assoc.*, 1933, **22**, 540.)
- BINET (L.). — Etude physiologique des anesthésiques. (*Journ. Méd. français*, 1920, p. 355.)
- BRIAULT (P.-L.) et GAUTRELET (J.). — Influence de l'adrénaline sur l'anesthésie par le chloralose. (*C. R. Soc. Biol.*, 1913, **75**, 40.)
- BRULL (L.). — Chloralose et sécrétion urinaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 734.)
- BRUSTIER (V.), BLANC (P.) et CAYRAL. — Sur un cas d'intoxication par chloralose. (*Toulouse Médical*, n° 9, septembre 1941, p. 676-681.)
- BUSQUET (H.) et VISCHNIAC. — Diminution considérable de l'excitabilité médullaire par l'acide phényl-acrylique; rôle de la chaîne latérale éthylénique dans cet effet. (*Presse Méd.*, 1924, **94**, 934.)
- CAMUS (J.). — Recherches sur les centres du vomissement. (*C. R. Soc. Biol.*, 1912, **73**, 155.)
- CAMUS (J.). — Paralyse expérimentale des centres respiratoires (*C. R. Soc. Biol.*, 1913, **74**, 761.)
- CAMUS (L.) et LANGLOIS (J.-P.). — Toxicité du chloralose sur le rat. (*C. R. Soc. Biol.* 1902, p. 268.)
- CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). — Le réflexe linguo-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.* 1922, **1**, 529.)
- CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). — Anesthésie et réflexe linguo-maxillaire. (*C. R. Soc. Biol.* 1922, **2**, 215.)
- CHAMBARD (E.). — Essai sur l'action physiologique et thérapeutique du chloralose. (*Rev. Méd. Paris*, 1894, p. 306.)
- CHAMBARD (A. et B.). — Influence du chloral et du chloralose

- sur l'excitabilité des nerfs. (C. R. Soc. Biol. 1921, **84**, 826.)
- CHARONNAT (R.) et LACHAUX (M.). — Communication faite à la Société de Pharmacie. (Séance du 1^{er} avril 1936.)
- CHAUCHARD (A. et B.). — Influence du chloroforme et de la morphine sur l'excitabilité des nerfs. (C. R. Soc. Biol. 1921, **84**, 647.)
- CHAUCHARD (A. et B.). — Influence du chloral et du chloralose sur l'excitabilité des nerfs. (C. R. Soc. Biol. 1921, **84**, 826.)
- CHERAMY (P.). — Sur la recherche du chloralose dans l'urine. (Ann. de Méd. lég. 1939, **19**, 630) et (*Journ. Phie et Chie* 1940, **12**, 233.)
- CHERAMY (P.) et HARIRI (A.). — La toxicologie du chloralose (communication à la Soc. de Pharm. de Paris, 4 févr. 1942). (*Jour. Pharmacie et Chimie*, 1942, **2**, 218.)
- CHEVALIER (J.). — Le chloralose. Son pouvoir hypnotique. (Soc. Thérap., 12 nov. 1924, p. 257.)
- CHEVALIER (J.) et CHERBULLEZ (A.). — Chloralose et par-chloralose. Leur action sur le système nerveux bulbo-médullaire. (C. R. Soc. Biol. 1924, **91**, 624.)
- CHEVALIER (J.). — Chloralose pur et chloraloses commerciaux. (Soc. Thérap. 1930, 238.)
- CHOUPE. — Propriétés physiques et thérapeutiques du chloralose. (*Bull. Méd. Paris*, 1894, p. 85.)
- COLES (H.-W.), GOODHUE (L.-D.) AND HIXON (R.-H.). — Structure of Beta-Glucochloralose (*Jour. Amer. Chem. Soc.* 1929, **51**, 519.)
- DELABROSSE. — Intoxication par le chloralose. (*Normandie Méd.*, 1895, p. 312.)
- DENIGÈS (G.), CHELLE (L.) et LABAT (J.-A.). — Précis de chimie analytique. (T. 2, p. 200.)
- DORLENCOURT (H.), TRIAS (A.) et PAYCHÈRE (A.). — Stabilisation du taux de la glycémie chez le chien durant le sommeil chloralosique. (C. R. Soc. Biol. 1922, **86**, 1078.)

- DOUTY (E.-H.). — A case of poisoning with a small dose of chloralose. (*Lancet Lond.* 1900, **11**, 1803.)
- DUVOIR, DESOILLE et DEROBERT. — Intoxication volontaire mortelle par le chloralose. (*Ann. de Méd. lég.*, 1942, **22**, 130.)
- FABRÉ (R.). — Leçons de toxicologie. (Hermann, édit., Paris, 1935.)
- FABRE (R.). — Le chloralose. (Cours de toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris.)
- FABRE (R.). — De l'intérêt de la localisation endocrinienne des substances toxiques. (*Bull. Acad. Méd.* 1939, **121**, 544.)
- FABRE (R.) et Mme CISMARU. — Sur la caractérisation dans l'urine de divers produits médicamenteux toxiques. (*Journal Pharmacie et Chimie*, 1940, **3**, 137.)
- FABRE (R.). — Rapport sur l'inscription au tableau C. du chloralose. (1942.)
- FÉRÉ (Ch.). — Du chloralose chez les épileptiques, les hystériques, les choréiques. (C. R. Soc. Biol. 1893, p. 201.)
- FIESSINGER (N.). — Action précoce du chloroforme sur le foie. (C. R. Soc. Biol. 1906, **60**, 870.)
- FLEIG (C.). — Augmentation de résistance de divers systèmes organiques et en particulier du cœur sous l'influence du chloralose. (C. R. Soc. Biol. 1908, **1**, 1139.)
- FOG (M.) et VANGGAARD. — Experiments in making manifest latent lesions of pyramidal tract by means of chloralose administration. (Hospitalstif 1937, **80**, 653.)
- FREDOUX (M.). — Etude de la destinée du chloralose dans l'organisme animal et ses rapports avec la conjugaison glycuronique. (Thèse, Paris, 1914.)
- FUJIAWARA (K.). — Sitzungsab. u. Abandl-Naturforsch-Rostock. 1914, **6**, 33.)
- GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Anesthésie par le chloralose et excitabilité du système nerveux organo-végétatif. (*Journ. Pharmacie et Chimie* 1924, **29**, 261.)

- GAUTRELET (J.). — *Eléments de technique physiologique.* (Masson, éditeur 1932, 1.)
- GAUTRELET (J.). — Contribution à l'étude physiologique du chloralose. (C. R. Soc. Biol. 1918, 369.)
- GAUTRELET (J.), BARGY (R.) et Mme VECCHIU. — Action du chloralose sur le système nerveux végétatif (C. R. Ac. Sciences, 1926, **182**, 1048.)
- GENOT (G.). — Essais d'identification de chloralose. (*J. de Pharmacie Belg.*, 1926, **8**, 407.)
- GOLDENBERG. — Du chloralose. Son action physiologique et thérapeutique. (Thèse, Paris, 1893.)
- GRIFFON (H.) et LE BRETON (R.). — Sur l'identification des empoisonnements provoqués par le chloralose. (C. R. Soc. Biol. 1939, **130**, 535) et *Journ. Pharm. et Chim.*, 1938, **28**, 49.)
- HAMET (R.). — Action du chloralose sur le sympathique et le parasympathique. (C. R. Ac. Sciences 1928, **186**, 101.)
- HANRIOT (M.) et RICHET (Ch.). — Effets physiologiques du chloralose. (C. R. Soc. Biol. 1893, 129.)
- HANRIOT (M.) et RICHET (Ch.). — De l'action physiologique du chloralose avec Notes sur les effets thérapeutiques par L. LANDOUZY, P. MARIE, R. MOUTARD-MARTIN et Ch. SEGARD (*Mém. Biol.* 1893, 1.)
- HANRIOT (M.) et RICHET (Ch.). — D'une substance dérivée du chloral ou chloralose et de ses effets physiologiques et thérapeutiques. (C. R. Ac. Sciences, 1893, **116**, 63.)
- HANRIOT (M.) et RICHET (Ch.). — De l'action physiologique du parachloralose. (C. R. Soc. Biol. 1894, 614.)
- HANRIOT (M.) et RICHET (Ch.). — Effets psychiques du chloralose sur les animaux. (C. R. Soc. Biol. 1893, 109.)
- HANRIOT (M.) et RICHET (Ch.). — Sur le chloralose. (C. R. Ac. Sciences, 1893, **117**, 734.)
- HANRIOT (M.) et RICHET (Ch.). — Les chloraloses. (*Arch. de pharmacodynamie*, 1897, **3**, 191.)

- HARVIER (P.) et PERRAULT (M.). — La thérapeutique en 1941 ; la théobromine comme antidote de l'intoxication par le chloralose. (*Paris Médical*, 30-11-1941, 300.)
- HASKOVEC (L.). — Sur l'effet hypnotique du chloralose. (*Rev. Neurol.*, Paris, 1894, 577.)
- HEDON (E.) et FLEIG (C.). — Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires. (*Arch. int. de pharm. et de thérap.*, Bruxelles et Paris, 1903, **2**, 361.)
- HEDON (E.) et FLEIG (C.). — Chloralose et inhibition. (*Arch. int. de pharm. et de thérap.* Bruxelles et Paris, 1904, **13**, 109.)
- HEFTER (A.). — Ueber die Einwirkung von chloral auf glucose. (*Berichte der Deutsch. Chem. Gesellsch.*, 1899, **22**, 1050.)
- HOUDAILLE (G.). — Etude expérimentale et critique sur les nouveaux hypnotiques. (Thèse, Paris, 1893.)
- LAMBRECHTS (A.). — L'influence de la narcose au chloralose sur les compositions sanguine et urinaire du chien. (*C. R. Soc. Biol.* 1931, **107**, 251.)
- LANDOUZY. — Le chloralose et ses propriétés hypnotiques. (*Rev. Neurol.*, 1894, 101.)
- LAPICQUE (Mme). — Analyse de l'action du chloralose et du chloroforme sur l'excitabilité de la moelle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, **81**, 749.)
- LASSERRE et BLANC. — Deux cas d'intoxication par le chloralose. (*Presse Méd.*, 1941, **87-88**, 1906.)
- LAUNOY (L.) et NICOLLE (P.). — Précisions sur l'apnée chloralosane-morphine. (*C. R. Soc. Biol.* 1931, **106**, 265.)
- LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). — Traité de Pharmacie chimique. (Paris, Masson, 1938, **1**, 765.)
- LE BIHAN (Mlle A.). — Contribution à l'étude toxicologique de quelques dérivés halogénés de carbures acycliques. (Thèse de Pharmacie, Paris, 1941.)
- LEGENDRE (A.). — Action du chloral et du chloralose sur les fibres nerveuses. (*C. R. Soc. Biol.* 1921, **85**, 44.)
- LESPAGNOL (A.), PARIS (J.) et MERVILLE (R.). — Méthode

- de dosage du chloralose dans les liquides biologiques. (*Bull. Soc. Chim. biol.* 1942, t. XXIV, n° 1-3, 117.)
- LIVON. — Influence of chloralose, on blood gases. (*Chem. Soc. of London* 1903, A., I I, 161.)
- LÆPER, LEDOUX, LEBARD et BRETON. — Intoxication mixte par le chloralose, le gardénal et la digitaline, avec acétonurie. (*Prog. Méd.* 1941, 7-8 110.)
- LOMBROSO (G.) et MARZO (A.). — Studi sperimentali sull cloralosio. (*Giorn. d. R. Acc. di Med. di Torino*, 1893, 445.)
- LUCAS-CHAMPIONNIÈRE (J.). — De l'emploi thérapeutique du chloralose. (*Jour. des Méd. prat.*, 1894, 65, 593.)
- MAFI (H.). — Contribution à l'étude de la décomposition au rouge des carbures d'hydrogène et de dérivés halogénés des carbures mélangés à l'air. (Thèse Doct. Sc., Paris, 1937.)
- MARAGLIANO (E.). — Il cloralosio. (*Boll. de R. Acc. med. di Genova*, 1893, 8, 45.)
- MARAUDON DE MONTYEL (E.). — Contribution à l'étude de l'action physiologique du chloralose. (*Bull. gén. de thérap.*, Paris, 1894, 127, 49, 110, 166, 224.)
- MARAUDON DE MONTYEL (E.). — Du chloralose chez les hallucinés. (*La France Méd.*, Paris, 1894, 529.)
- MARAUDON DE MONTYEL (E.). — Contribution à l'étude de l'action sédatrice du chloralose. (*Ann. Méd. Psych.*, Paris, 1895, 2, 373.)
- MARAUDON DE MONTYEL (E.). — Contribution à l'étude de l'action hypnotique du chloralose. (*Rev. de Méd. de Paris*, 1895, 387.)
- MARIE (A.). — Valeur thérapeutique du chloralose comme hypnotique. (*Soc. thérap.*, 9 déc. 1925 et 10 fév. 1926.)
- MAY (E.), MOZZICONACCI (P.) et MORIZET (Mlle). — Intoxication volontaire par le chloralose. (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 27 fév. 1939, n° 6, Séance du 17-2-1939, 252.)
- MASCRE (M.), MAILLARD (Mlle) et LOISEAU (J.). — Sur la

- recherche simultanée des barbituriques et du chloralose dans l'urine et le sang. (*Bull. Soc. Pharm.* 1940, **47**, 281.)
- MERIGOT DE TREIGNY (M.). — Intoxication par le chloralose; difficulté de diagnostic. (*Jour. Méd. de Paris*, 1900, **2. S. XII**, 86-88.)
- MEYER et JEANNIN. — La réaction de Legal appliquée à la recherche de l'acide glycuronique et de ses dérivés. (*Bull. Soc. Chim. Biol.* 1931, **3**, 542.)
- MOREL-LAVALLÉE. — Accidents produits par le chloralose. (*Bull. Méd.*, 1894, p. 123.)
- MORILL (F.-G.). — Further experience on the use of chloralose. (*Journ. med. and surg.*, Boston, 1893, **129**, 492.)
- MORSELLI (E.). — Il cloralosio (*Boll. d. R. Acc. med. di Genova*, 1893, **8**, 216.)
- MOSSO (U.). — Cloralosio e paracloralosio. (*Atti di 11° Cong. med. int. Roma*, 1894, **3**, 139.)
- MOUKHTAR (A.). — Etude expérimentale de l'état de réflectivité exagérée déterminé par le chloralose. (*Jour. Physiol. et Pathol. gén.*, Paris, 1908, p. 852.)
- MOZZICONACCI. — Le coma chloralosique. (Thèse de Méd. Paris, 1942.)
- NEUMANN-FILIPPI (M.). — L'utilisation du chloralose comme hypnotique chez l'homme. (Thèse de Méd. Paris, 1938.)
- NICLOUX (M.). — Les anesthésiques généraux. (Paris, Doin, éd., 1908.)
- OGIER (J.), KOHN-ABREST (E.). — Traité de chimie toxicologique. (Paris, Gaston Doin, édit., 1924.)
- PACHON (V.) et RICHET (Ch.). — De la respiration périodique dans l'intoxication par le chloralose. (*C. R. Soc. Biol.*, 1893, **45**, 287.)
- PAGLIANI (P.). — Le alterazioni del fegato e del rene nella narcosi con cloralosio Ricerche sperimentali. (*Bull. d. sc. med. Bologna*, mars-avril 1937, 109: 120, 132.)

- PARROT (J.-L.). — La dose anesthésique de chloralose chez le chien. (C. R. Soc. biol. 1941, **135**, 731.)
- PETIT (A.) et POLONOWSKI (M.). — Sur le chloralose. (*Bull. Soc. Chim. France*, 1894, **11**, 125.)
- PILCHER AND SOLLMANN. — Studies on the vasomotor centre. (*J. of Pharm. and exp. therapeutics*, 1915, **6**, 323.)
- POUCHET (G.). — Précis de pharmacologie et de matière médicale. (Paris, Octave Doin, éditeur, 1907, 124.)
- RATHERY (F.) et SAISON (H.). — Lésions du foie provoquées par le chloroforme. (C. R. Soc. Biol. 1909, **67**, 716.)
- REGNIER et TIFFENEAU (M.). — Etude physiologique des chloraloses mono et dichloré. (C. R. Soc. Biol. 1913, **74**, 874.)
- RENDU (H.). — Des accidents produits par le chloralose. (*Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. Paris*, 1895, 222.)
- RHAM. — Observation d'intoxication par le chloralose. (*Revue méd. Suisse romande*, 1894, p. 330.)
- RICHET (Ch.). — Un nouvel hypnotique: le chloralose. (*Rev. Scientifique*, Paris, 1893, **1**, 175.)
- RICHET (Ch.). — Sur le chloralose. (*Bull. méd.*, 1893, p. 244.)
- RICHET (Ch.). — Le chloralose et ses propriétés hypnotiques. (*Rev. neurol.*, 1894, p. 97.)
- RICHET (Ch.). — Dictionnaire de physiologie. (Paris, Alcan, 1898, **3**, 582.)
- RICHET (Ch.). — L'anesthésie générale par le chloralose, dans les cas de choc traumatique et d'hémorragie. (C. R. Ac. Sciences, 1918, **166**, 1026.)
- RICHET (Ch.) et LASSABLIÈRE (P.). — Effets protecteurs du chloralose sur l'anesthésie chloroformique. (C. R. Ac. Sciences, 1926, **183**, 175.)
- RICHON, BRIQUET et MIDON. — Deux cas d'intoxication par le chloralose. (*Revue Méd. de Nancy*, 1939, **67**, 379).
- RIETTI (C.). — Diffusion de l'urée dans divers liquides de l'organisme. (C. R. Soc. Biol., 1927, **97**, 1038.)

- ROSS (J.-H.). — A colo test for chloroform and chloral hydrate. (*J. Biol. Chem.*, 1923, **58**, 641.)
- RYDIN (H.). — Influence de l'hydrate de chloral et de la chloralamide sur l'action exercée par les excitants parasymphathiques sur l'intestin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 658.)
- SACAZE (J.). — Le chloralose dans le traitement des sueurs nocturnes. (*Semaine Méd.*, 1894, 410.)
- SERVANTON (M.-F.). — Réaction d'identité du chloralose. (*Bull. des travaux de la Soc. de Ph. de Bordeaux*, 1941, **3**, 122.)
- SOMER (DE). — Au sujet de la duplicité du centre respiratoire. Recherches sur l'action du chloralose. (*Jour. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1923, **21**, 511.)
- TALAMON (Ch.). — Accidents toxiques dus au chloralose. (*La Médecine moderne*, 1894, 120.)
- THOMAS et WOLF. — Note sur l'emploi du chloralose. (*Rev. Méd. de la Suisse romande*, 1895, 375.)
- TIFFENEAU (M.). — Sur la destinée du chloralose dans l'organisme et ses rapports avec la conjugaison glycuronique. (*C. R. Ac. Sciences*, Paris 1915, **160**, 38.)
- TIFFENEAU, J. LÉVY et BROWN. — Influence des variations de la R. A. et du pH. sur quelques actions centrales et périphériques. (*Arch. Int. Pharmac.* 1930, **38**, 463.)
- TOURNADE (A.) et HERMANN (H.). — Chloralose et adrénalino-sécrétion. (*C. R. Soc. Biol.* 1928, **98**, 306.)
- TOURNADE (A. et S.). — De l'influence des anesthésiques (éther et chloralose) sur les effets cardio-vasculaires de certaines excitations nerveuses. (*C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 910.)
- TOUVENAIN. — Accidents du chloralose. (*Rev. de clinique et thérap.* 1894, **8**, 476.)
- TRUFFERT (L.). — Une nouvelle application de la méthode de destruction sulfo-perhydrique: La recherche du chloralose. (*Bull. de la Soc. de Chimie Biol.* 1942, t. XXIV, 195.)

VAN LAER (W.). — De la pharmacodynamie du chloralosane et du chloralose. Etude comparative. (Thèse de Genève, 1927, n° 45.)

VINCENT (S.) AND THOMPSON. — The pharmacodynamical action of chloralose. (*Journ. of Phys.*, 1928, **65**, 449.)

WERNER (E.). — The decomposition of chloral hydrate by sodium hydroxyde and by certain salts. (*Chem. soc. of London*, 1904, **1376**, 184.)

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	17
PREMIÈRE PARTIE. — GENERALITES	
HISTORIQUE	27
CHAPITRE PREMIER : PRÉPARATION ET PROPRIÉTÉS DU CHLO- RALOSE	29
CHAPITRE II : ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DU CHLORALOSE.....	35
DEUXIÈME PARTIE. — CARACTERES ANALYTIQUES	
CHAPITRE I : MÉTHODES DE CARACTÉRISATION	45
CHAPITRE II : ESSAIS PERSONNELS	51
I. <i>Conditions d'hydrolyse</i>	52
II. <i>Essais d'oxydation et d'entraînement à la vapeur.</i> ..	55
III. <i>Entraînement à la vapeur après l'hydrolyse.</i>	56
IV. <i>Décomposition alcaline</i>	57
CHAPITRE III : DÉTERMINATION QUANTITATIVE	63
TROISIÈME PARTIE. — RECHERCHE TOXICOLOGIQUE	
CHAPITRE I : RECHERCHE ET DOSAGE DU CHLORALOSE DANS L'URINE	69
I. <i>Méthode de Cheraamy</i>	69
Décoloration de l'urine	70
II. <i>Méthode de Mascré</i>	71
Méthodes d'extraction du Chloralose à partir de l'urine	74

I. <i>Extraction par épuisement continu</i>	74
II. <i>Méthode de Fabre et Cismaru</i>	76
CHAPITRE II : RECHERCHE ET DOSAGE DU CHLORALOSE DANS LE SANG ET DANS LES VISCÈRES	79
Extraction du Chloralose	80
I. <i>Méthode de Stas-Otto</i>	81
II. <i>Méthode d'extraction par l'acétone en présence de sulfate d'ammonium</i>	82
Technique suivie	85
Dosage colorimétrique	86

QUATRIÈME PARTIE. — EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL

CHAPITRE I : DISTRIBUTION DE CHLORALOSE AU NIVEAU DES ORGANES	93
A. <i>Animaux anesthésiés au Chloralose</i>	93
B. <i>Animaux ayant reçu une dose mortelle de Chlora- lose</i>	98
CHAPITRE II : LE CHLORALOSE DANS LES ORGANES AU COURS DE LA PUTRÉFACTION	103
CHAPITRE III : PERMÉABILITÉ PLACENTAIRE	105
CHAPITRE IV : ELIMINATION DU CHLORALOSE	109
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	117

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

P A R I S
